UNIVERSITÉ PARIS XIII

FACULTÉ DE MÉDECINE DE BOBIGNY

N° 9

ANNÉE 1975 N°.....

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Martine VAN LAERE - BERTHIER
née le 9 Novembre 1950 à VALENCE D'AGEN (Tarn et Garonne)

présentée et soutenue publiquement le *19*

TRAITEMENT DES HYPERCALCEMIES AIGUES

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Agrégé J. SEBAOUN

UNIVERSITÉ PARIS XIII

FACULTÉ DE MÉDECINE DE BOBIGNY

ANNÉE 1975 N°.....

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Martine VAN LAERE - BERTHIER
née le 9 Novembre 1950 à VALENCE D'AGEN (Tarn et Garonne)

présentée et soutenue publiquement le *19*

TRAITEMENT DES HYPERCALCEMIES AIGUES

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Agrégé J. SEBAOUN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Mari

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur P. CORNILLOT

Qui m'a guidée tout au long de mes études médicales.

Qu'il trouve, ici, le témoignage de toute ma gratitude.

Avec mes sentiments les plus respectueux et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. SEBAOUN

A qui je dois le présent écrit.

Qui, par son savoir, m'a donné le goût de la médecine.

Qu'il reçoive, ici, le témoignage de ma reconnaissance.

Avec mes sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. CUPA

Qui m'a guidée tout au long de ma thèse.

Qui m'a donné les possibilités d'accèder à ma spécialité.

Qui par ses facultés d'analyse me permet de progresser dans celle-ci.

Avec toute ma reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.

Au Docteur Y. GUITTARD

Qui m'a fourni le sujet de ma thèse
et les éléments à la rédaction de
celle-ci.

Avec ma reconnaissance.

A MES MAITRES :

DOCTEUR CRIMAIL
Pr. Agr. LORTHOLARY
DOCTEUR PARAF
DOCTEUR ROUVILLOIS
DOCTEUR SEE

Au Professeur Agrégé J.P. CHEVREL

Que je remercie tout particulièrement pour la compréhension, l'aide et l'amitié dont il a bien voulu m'honorer tout au long de mes études médicales.

Avec ma profonde reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.

INTRODUCTION

Le calcium est une constante biochimique dont les variations se situent entre des limites étroites. Sa valeur normale est de 100 mg/l de plasma chez l'adulte normal, les variations peuvent être de $\pm$ 5 mg. La valeur de la calciurie est de 140 à 180 mg, elle est classiquement stable et peu modifiée par le régime. Ces mesures sont effectuées par spectophotométrie.

Le calcium est donc l'objet d'une régulation rigoureuse dont on a déterminé le caractère double. C'est une régulation par feed-back, c'est-à-dire que c'est le propre taux de la calcémie qui détermine, au besoin, la sécrètion de deux hormones antagonistes :

* La parathormone qui a une action hypercalcémiante.

* La thyrocalcitonine qui a, au contraire, une action hypocalcémiante, elle est secrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C du corps thyroïde.

L'importance dans l'organisme de l'ion calcium rend compte de ses faibles variations physiologiques ; il intervient dans les phénomènes ioniques de l'excitabilité neuro-musculaire donc dans la physiologie du myocarde, dans le fonctionnement du système nerveux central et dans l'édification osseuse.

L'hypercalcémie (calcémie > 105 mg/l de plasma) détermine l'apparition de troubles qui ne sont dûs qu'à la seule élèvation du calcium sanguin :

* Troubles neuro-musculaires à type d'hypoexcitabilité
* Troubles psychiques à type de confusion mentale pouvant aller jusqu'au coma.
* Troubles des fonctions rénales portant sur les mécanismes de concentration pouvant entraîner secondairement une insuffisance rénale organique dûe à la néphrocalcinose.

L'apparition de ces troubles ne semblent pas en rapport avec le taux proprement dit de la calcémie mais avec sa rapidité d'installation.

Malheureusement, le tableau clinique n'est pas toujours évocateur se mélangeant avec la maladie étiologique et c'est parfois devant un tableau d'encéphalopathie hypercalcémique que le diagnostic est évoqué, d'où la nécessité de demander, systématiquement, le dosage de la calcémie dans les bilans biochimiques usuels.

Le diagnostic impose :

* Le traitement, c'est une urgence médicale car l'hypercalcémie fait courir au malade le risque de mort subite par arrêt cardiaque en systole.
* La recherche étiologique, parmi les causes les plus fréquentes :
  - Hyperparathyroïdie primaire par adénome ou hyperplasie secondaire.

- Les syndrômes paranéoplasiques ou la tumeur secrète une substance parathormone-like, ce qui équivaut à un syndrôme biologiquement pur d'hyperparathyroïdisme.

- Les métastases ostéolytiques des cancers éosinophiles : cancers du sein, des reins, hémopathies parmi lesquels les myélomes osseux, plus accessoirement les Hodgkins et les leucoses.

A côté de ces étiologies, qui représentent 80 % d'hypercalcémies, il existe :

* Le syndrôme de Burnett.
* Sarcoïdose - B.B.S.
* Intoxication par la vitamine D
* Hypothyrocalcitonémie après thyroïdectomie.

Le calcium circule sous trois formes :

* Une forme liée aux protéines représentant 30 à 40 % du calcium total, elle est non dialysable.

* Une forme complexée aux citrates et aux acides organiques représentant 10 à 15%, elle est dialysable.

* Une forme ionisée représentant 40 à 50 %, c'est la seule efficace qui dépend du pH, l'acidose entraîne une élèvation de cette fraction. Cette forme est comme la précèdente ultrafiltrable.

CALCIUM : 100 mg/l

50 mg : Ca^{++} ionisé
5 mg : Sels de Ca
} Ca dialysable
45 mg : Ca lié aux protéines (albumine)

Il est l'objet de divers mouvements et divers facteurs :

* L'alimentation qui apporte le calcium exogène et le phosphore. Si elle est riche en phosphore cela entraîne la fixation du calcium sur l'os, une diminution de la calcémie et une hypersécrètion parathyroïdienne. Car le calcium et le phosphore sont liés dans l'organisme par un équilibre, leur variation s'opère toujours en sens inverse dans le plasma :

$$- \quad 2 \ (PO_4^{---}) \quad x \quad 3 \ (Ca^{++}) \quad = \quad K$$

* Le tube digestif qui est le lieu d'absorption mais aussi de sécrètion. La vitamine D est indispensable à cette absorption en favorisant aussi bien l'absorption active (en stimulant les enzymes d'une pompe à calcium) que l'absorption passive ou diffusion.

* L'os qui peut libérer immédiatement du calcium. Là encore la vitamine D est indispensable à l'action de la parathor-

mone par son métabolite actif : 25 hydroxycholécalciférol

* Le rein qui filtre le calcium et le réabsorbe en même temps que le phosphore par des mécanismes qui sont similaires au sodium. La parathormone favorise la réabsorption du calcium et l'élimination du phosphore.

C'est sur ces différents éléments que la régulation intervient.

PHYSIOLOGIE DU CALCIUM

La totalité du calcium de l'organisme représente environ 1 kg, 99,9 % sont fixés au niveau du squelette et le sang n'en contient qu'une infime partie remarquablement fixe qui est de 100 mg/l de plasma.

Nous constaterons, tout au long de cet exposé, que le métabolisme du calcium est lié très étroitement avec celui du phosphore. Il y aurait compétition entre ces deux éléments.

Le calcium provient de deux origines :

* Le calcium exogène
* Le calcium endogène

LE CALCIUM EXOGENE -

Il est fourni par l'alimentation et représente environ 600 à 800 mg/24 h. Les éléments les plus riches en calcium sont : le lait, les fromages, la viande et les légumes. Les besoins les plus importants se situent dans les premiers âges de la vie, le calcium étant un élément indispensable à la

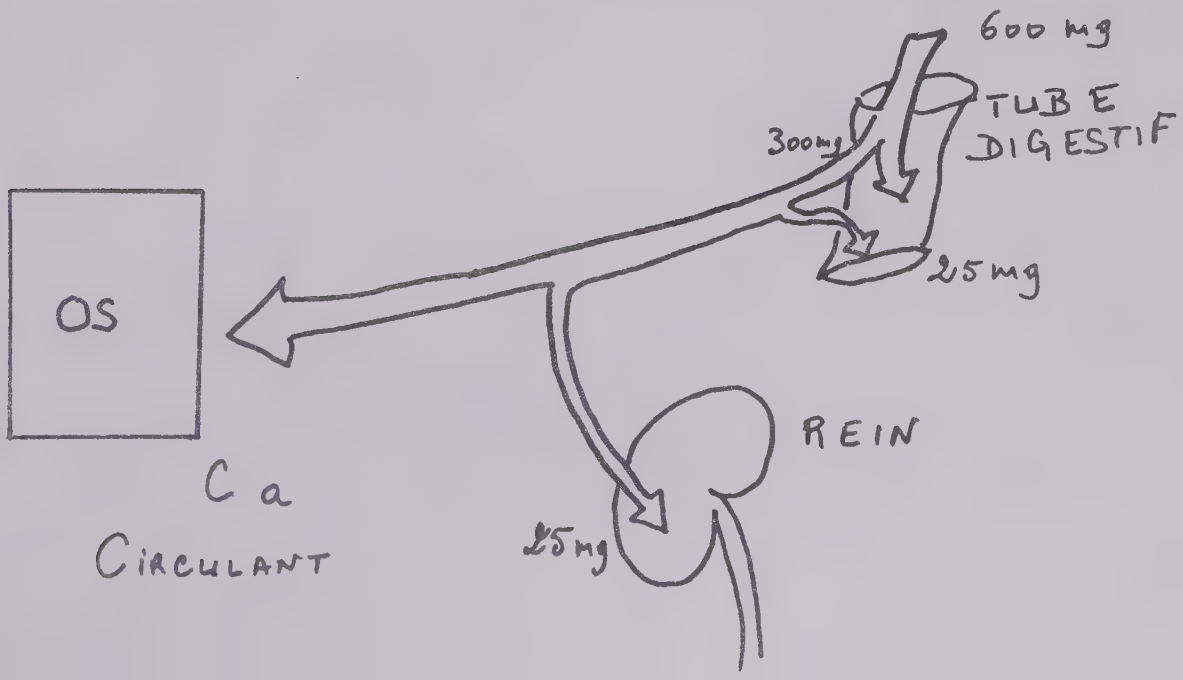
croissance osseuse.

Le calcium est absorbé par l'intestin grêle et notamment le duodénum dans une proportion qui varie de 40 à 50 % soit environ 300 mg/24 h. Le principal facteur favorisant l'absorption du calcium est la vitamine D qui augmente le transport actif du calcium au niveau de tout l'intestin grêle. D'autres éléments peuvent modifier l'absorption intestinale, nous y reviendrons plus loin, se sont :

* L'acidité du liquide gastrique, l'ingestion de l'actose, la parathormone qui favorise l'absorption.

* Le phytate, l'excès de graisse, les sels biliaires, la cortisone qui diminuent l'absorption.

La plus grande partie du caclium absorbée va se fixer sur l'os, environ 250 mg, le restant va être éliminé : moitié par le rein 25 mg et moitié par les féces.

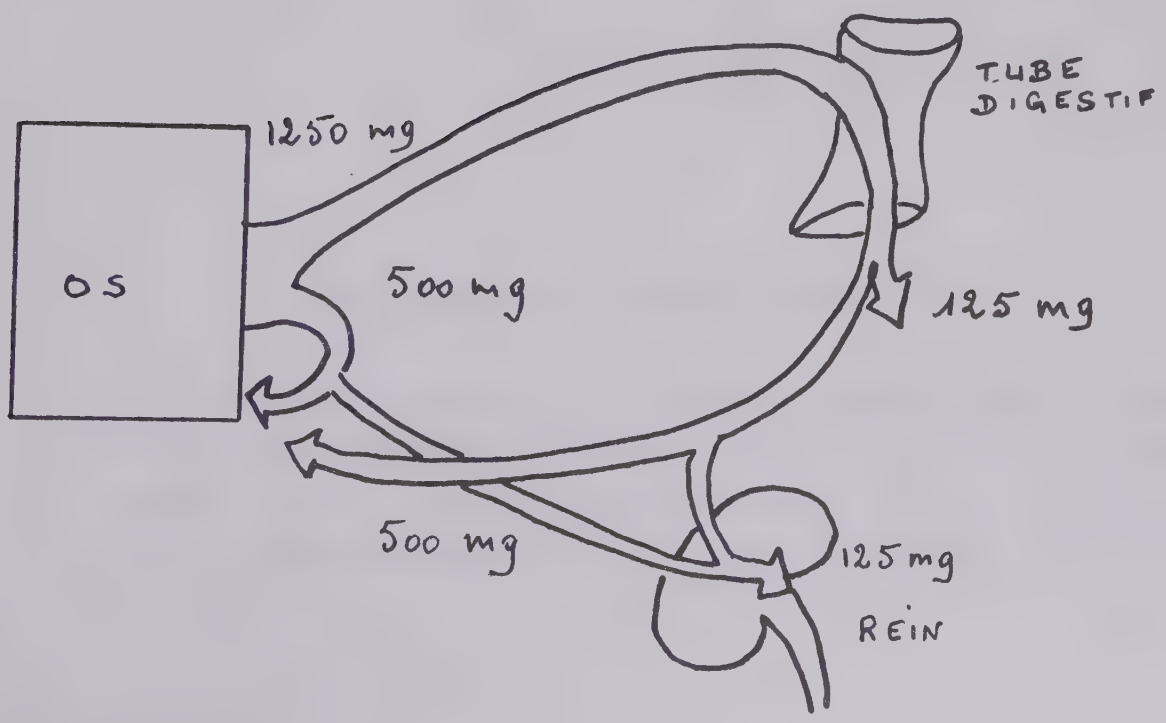


LE CALCIUM ENDOGENE -

Il est représenté par le calcium qui est tous les jours libéré du pool osseux, il représente 1250 mg : 500 mg reviennent se fixer immédiatement sur l'os, 500 mg reviennent se fixer après avoir été secrétés puis réabsorbés par la muqueuse intestinale. Il reste 250 mg qui sont éliminés chaque jour : moitié par le rein et moitié par les féces.

Les mouvements du calcium endogène sont quantitativement plus important, que le calcium extra cellulaire, donc les variations de l'apport endogène du calcium sont responsables de la plupart des hypercalcémies.

La parathormone augmente la résorption osseuse en dépolymérisant la substance fondamentale.



EXCRETION DIGESTIVE DU CALCIUM -

Elle est donc constituée pour une part par le calcium exogène non absorbé, soit environ 300 mg/jour, et le calcium endogène sécrèté et non reabsorbé, soit 125 mg/jour.

Le principal lieu d'absorption du calcium semble être tout l'intestin grêle et plus particulièrement le duodénum. En effet, chez des sujets gastrectomisés dont le duodénum est exclu on note une forte diminution de la réabsorption du calcium, quand on rétablit un circuit digestif incluant le duodénum on note une amélioration considérable de l'absorption calcique. Celle-ci peut être également améliorée dans des proportions non négligeables par ingestion de vitamine D.

Néanmoins, il ne faudrait pas croire que seul le duodénum a un rôle important pour le calcium, la suppression de toute une partie du grêle en laissant en place le duodénum entraîne également une chute important de l'absorption. En pratique, on peut considérer le lieu d'absorption se situant jusqu'à l'iléon.

a) Les éléments qui favorisent l'absorption :

* La vitamine D qui augmente le transport actif par lequel le calcium est absorbé. Elle agirait essentiellement par son métabolite actif : 25 hydroxycholécalciférol formé au niveau du foie. Son action se situe sur le jéjunum et l'iléon. Le mécanisme

consisterait en l'induction de la synthèse par les cellules intestinales d'une protéine intervenant sur le transport actif du calcium.

Au total, la vitamine D semble :

* Augmenter la calcémie et la phosphorémie, la fixation calcique

* Elever la calciurie et la phosphaturie ce qui s'explique par l'augmentation de la calcémie et de la filtration glomérulaire avec peut-être une diminution de la réabsorption tubulaire.

* La parathormone augmente considérablement l'absorption du calcium.

* Un pH acide accroît l'absorption en favorisant la transformation du calcium des aliments en sels solubles.

* La thyrocalcitonine favorise l'absorption ceci est particulièrement net chez les sujets atteints d'ostéoporose sénile en positivant le bilan calcique qui est négatif dans ce type de maladie.

* Le magnésium. Certaines expériences laissent à penser qu'il existe une compétition entre le magnésium et le calcium au niveau de l'intestin grêle, une carence en magnésium favorisant la réabsorption de calcium. Néanmoins, chez un sujet ayant une résection étendue du grêle on favorise l'absorption du calcium par un apport en magnésium par voie buccale. A l'arrêt du traitement on a noté une

forte augmentation du calcium fécal, mais peut-être l'amélioration n'est telle dûe qu'au simple ralentissement du transit qu'entraîne le magnésium.

b) Les éléments qui diminuent l'absorption :

* Le phytate ingéré en grande quantité, l'excès de phosphate par rapport au calcium dans l'alimentation diminuent la réabsorption de ce dernier.

* Les acides gras. Pendant longtemps on a pensé que les acides gras diminuaient la réabsorption calcique, en fait, des expériences récentes ont prouvé que l'absorption pouvait être normale en présence de steatorrhée. Mais il faut, tout de même, remarquer que chez des sujets ayant eu une résection importante du grêle, le bilan calcique est amélioré par la suppression totale des graisses alimentaires ou leur remplacement par des acides gras à chaîne courte qui sont absorbés par voie sanguine et non lymphatique. (G. MILHAUD - R.P. du 11.06.1970).

* Les sels biliaires. Au niveau de l'iléon, il peut exister une fixation du calcium par les micelles.

* Le sodium. La privation de sodium semble limiter le transport intestinal du calcium. Ceci semble être en rapport avec

le rôle du sodium et du calcium au niveau du rein, nous y reviendrons ultérieurement.

* La cortisone. Le principal effet et la diminution de l'absorption calcique, mais celle-ci porte sur une faible quantité donc la cortisone ne pourra constituer qu'un traitement d'appoint en matière d'hypercalcémie aiguë.

EXCRETION URINAIRE DU CALCIUM -

L'élimination du calcium se fait au niveau du rein selon un double mécanisme de filtration et de réabsorption.

Le calcium qui est filtré par le rein représente le calcium diffusible du plasma qui est suivant les auteurs 45 à 71 % du calcium total. La quantité de calcium filtré dépend du taux de la calcémie et de la filtration glomérulaire, quand celle-ci est réduite, la calciurie est diminuée.

La réabsorption se fait sur le calcium ionisé il ne semble pas exister de phénomène de sécrètion active dans la lumière du tube rénal. L'excrètion rénale du calcium est comprise entre 125 et 200 mg/24 h.

La réabsorption tubulaire du calcium est en grande partie liée à celle du sodium. Walser a montré que la cléarance du

calcium ionisé était chez les chiens normocalciques et normalement hydratés égale à celle du sodium. La plus grande partie, c'est-à-dire 70 % sont absorbés au niveau du tube contourné proximal, tandis que 25 % sont absorbés dans l'anse de Henlé.

La réabsorption au niveau du tube contourné proximal est étroitement sous la dépendance du sodium, elle même influencée par les volumes extra-cellulaires. Ainsi, une augmentation du volume extra-cellulaire par une perfusion de soluté salé augmente parallèlement l'excrètion urinaire du sodium et du calcium, ceci même si l'on note une diminution de la filtration glomérulaire. Inversement, si l'on diminue les volumes extra-cellulaires par un régime sans sel ou par l'administration prolongée de diurètiques on diminue de manière appréciable la calciurie. Le processus par lequel la réabsorption a lieu est un procédé actif, semble-t-il, identique à celui du sodium mais sa nature exacte semble inconnue.

En ce qui concerne la réabsorption au niveau de l'anse de Henlé, il semble que tout se passe selon un gradient cortico-papillaire identique à celui qui existe pour le sodium.

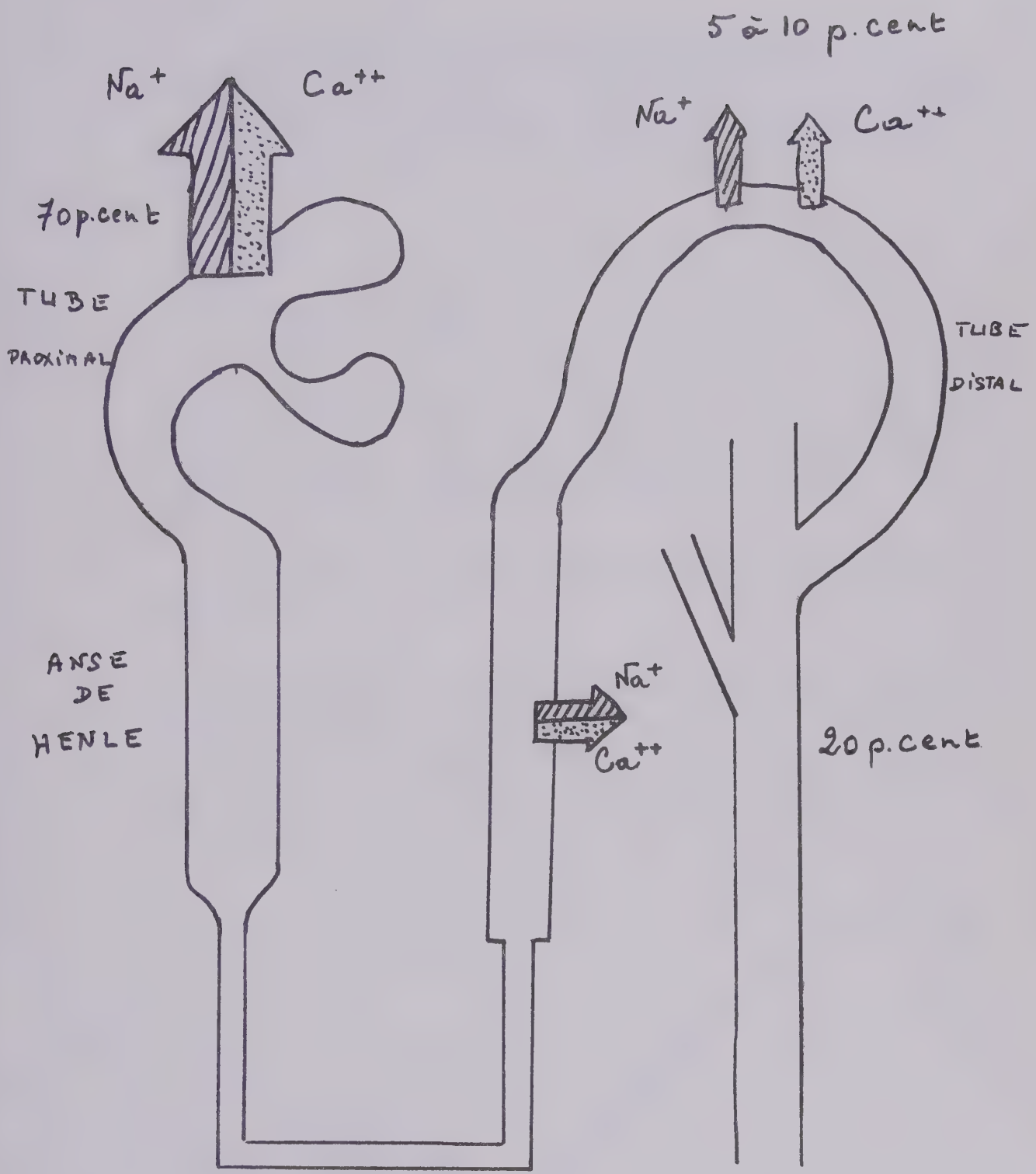
Au niveau du tube distal il existe une réabsorption du calcium qui représente 5 à 10 % de la quantité filtrée. A ce niveau il semble que le mécanisme de réabsorption soit différent de celui du sodium. En effet, l'administration de minéralocorticoïdes entraîne une augmentation de la réabsorption du sodium sans modifier celle du calcium. Expérimentalement, si les injections de minéralocorticoïdes associées à un régime salé sont prolongées on entraîne une expansion du volume extra-cellulaire, le bilan du sodium étant positif. Il se produit alors une inhibition

de la réabsorption proximale du sodium sous des influences hémodynamiques ou hormonales, l'excrètion du sodium augmente : c'est le phénomène d'échappement sodé. Or, pour le calcium, son excrètion augmente dans des proportions plus grandes que celles du sodium.

L'inhibition de la réabsorption proximale du calcium est comparable à celle du sodium mais il n'y a pas d'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium dans le tube distal.

La parathormone favorise la réabsorption distale du calcium. Surtout elle diminue le taux de réabsorption du phosphore.

En conclusion, l'élimination urinaire du calcium est faible mais dans le cas d'une hypercalcémie aiguë des moyens artificiels permettent d'augmenter cette élimination : expansion du volume extra-cellulaire par un soluté de chlorure de sodium, inhibition de la réabsorption de sodium et de calcium dans le tube proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé par l'administration de Furosémide ou Lasilix.



REABSORPTION TUBULAIRE

REGULATION DE LA CALCEMIE -

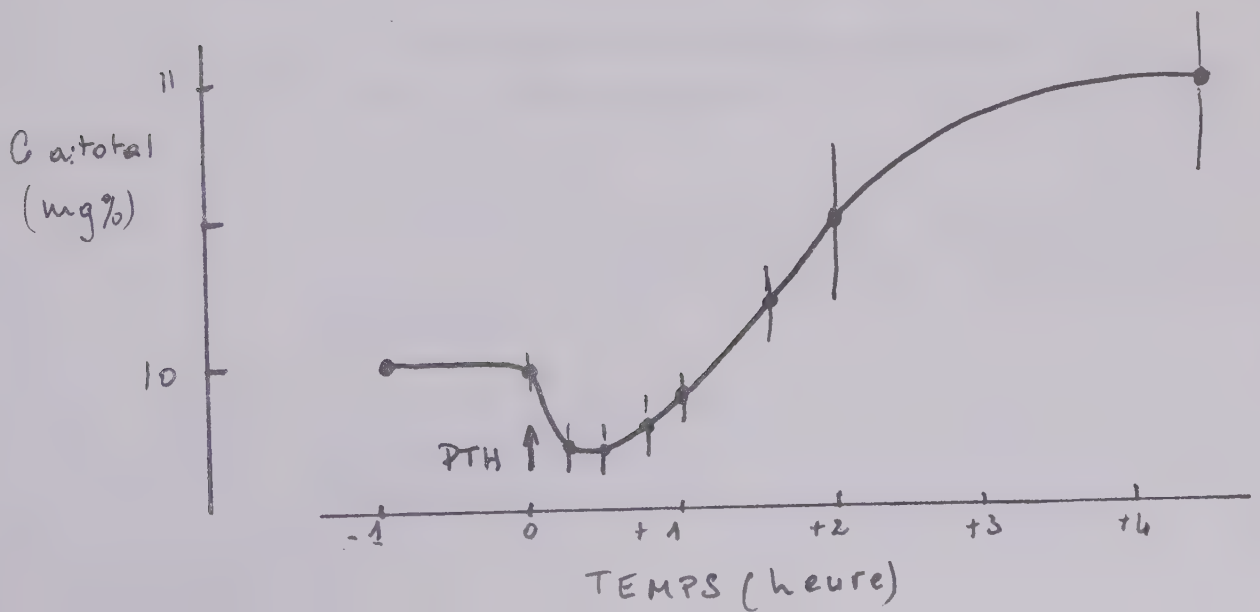
Trois éléments réglent le métabolisme du calcium dans les conditions physiologiques : la parathormone, la thyrocalcitonine, la vitamine D. Les deux premiers éléments influent sur le métabolisme osseux, le dernier sur l'absorption digestive.

a) La parathormone.

Elle a été découverte par Collip en 1924, elle est issue des parathyroïdes. Pendant très longtemps on a pensé qu'elle était le seul facteur de la régulation calcique, mais à cause de sa lenteur d'action cette hypothèse a été récusée.

Son injection, comme la présence d'adénome parathyroïdien, entraîne :

* Une hypocalcémie dans les toutes premières minutes qui suivent son injection. En fait, elle agirait alors en augmentant la perméabilité des membranes cellulaires au calcium. Ceci a été démontré sur des chiens par Parsons. La chute de la calcémie paraît constante sept fois sur huit, elle est de 4 % environ.



* Une hypercalcémie qui est le signe principal, elle est à peu près parallèle au taux d'hormone.

* Inversement, le taux de phosphore sanguin s'abaisse, la diminution est moins notable et plus inconstante que l'hypercalcémie.

* Une hyperphosphaturie presque toujours évidente, en diminuant la réabsorption tubulaire. Ces deux perturbations s'accompagnent d'une augmentation de la carence en phosphore et d'une élèvation du taux des phosphatases alcalines.

* Enfin, une hypercalciurie témoin de la fuite calcique.

Ces signes résultent de l'action de la parathormone aux différents niveaux du métabolisme phosphocalcique. Les points d'action sont assez bien précisés mais leur mécanisme prête encore à discussion.

* Si la parathormone entraîne une hypercalciurie elle est la résultante de plusieurs actions :

- D'une part, une augmentation de la filtration glomérulaire qui est en relation directe avec l'élèvation de la calcémie.
- D'autre part, on note également, une augmentation de la réabsorption tubulaire. En fait, cela conduirait à une hypocalciurie, mais des deux mécanismes précités

c'est l'augmentation de la filtration glomérulaire qui est le plus important.

* Au niveau du métabolisme osseux la résorption osseuse est augmentée par dépolymérisation de la substance fondamentale. L'intensité de la lyse osseuse est primordiale.

* Elle augmenterait l'absorption intestinale du calcium mais cette action lors des adénomes parathyroïdiens est au second plan.

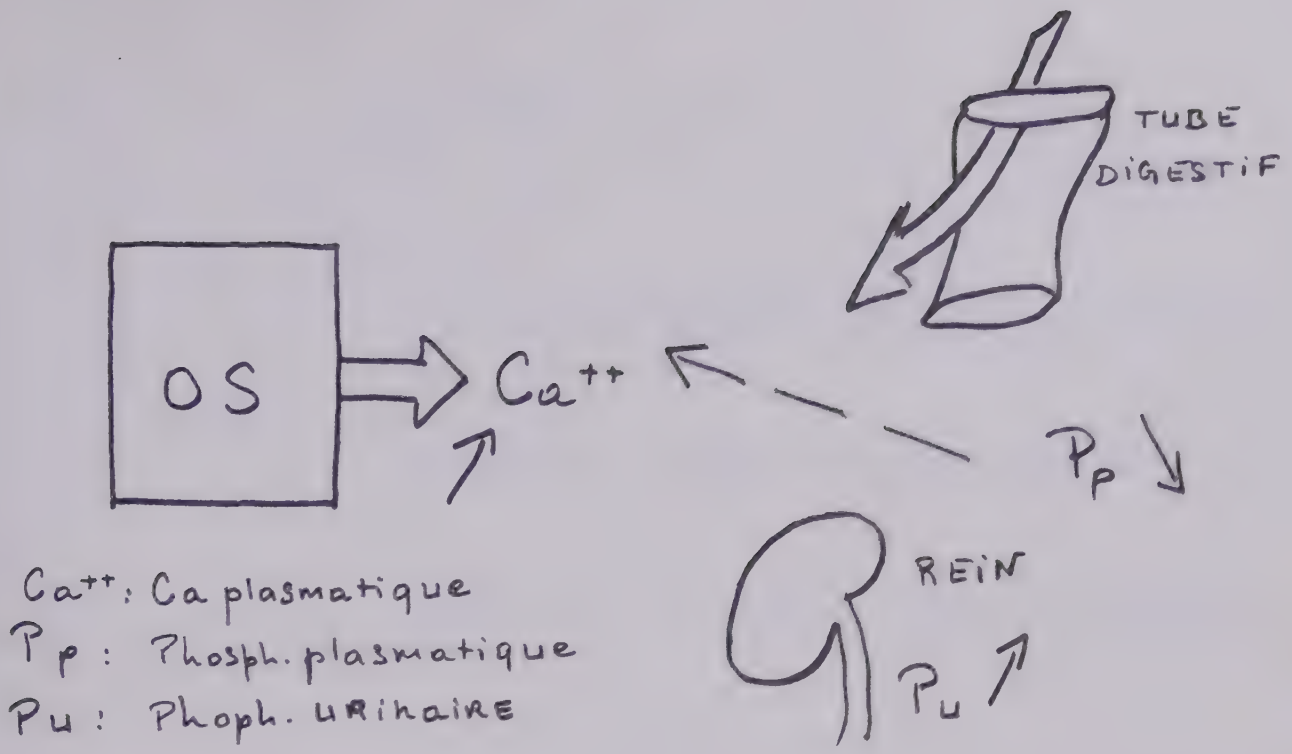
En conclusion :

L'hypercalcémie des hyperparathyroïdies a donc un triple mécanisme.

- Augmentation de la résorption osseuse.

- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

- Diminution de la phosphorémie qui tente à augmenter la calcémie pour garder constant le produit Ca x P.



b) La thyrocalcitonine.

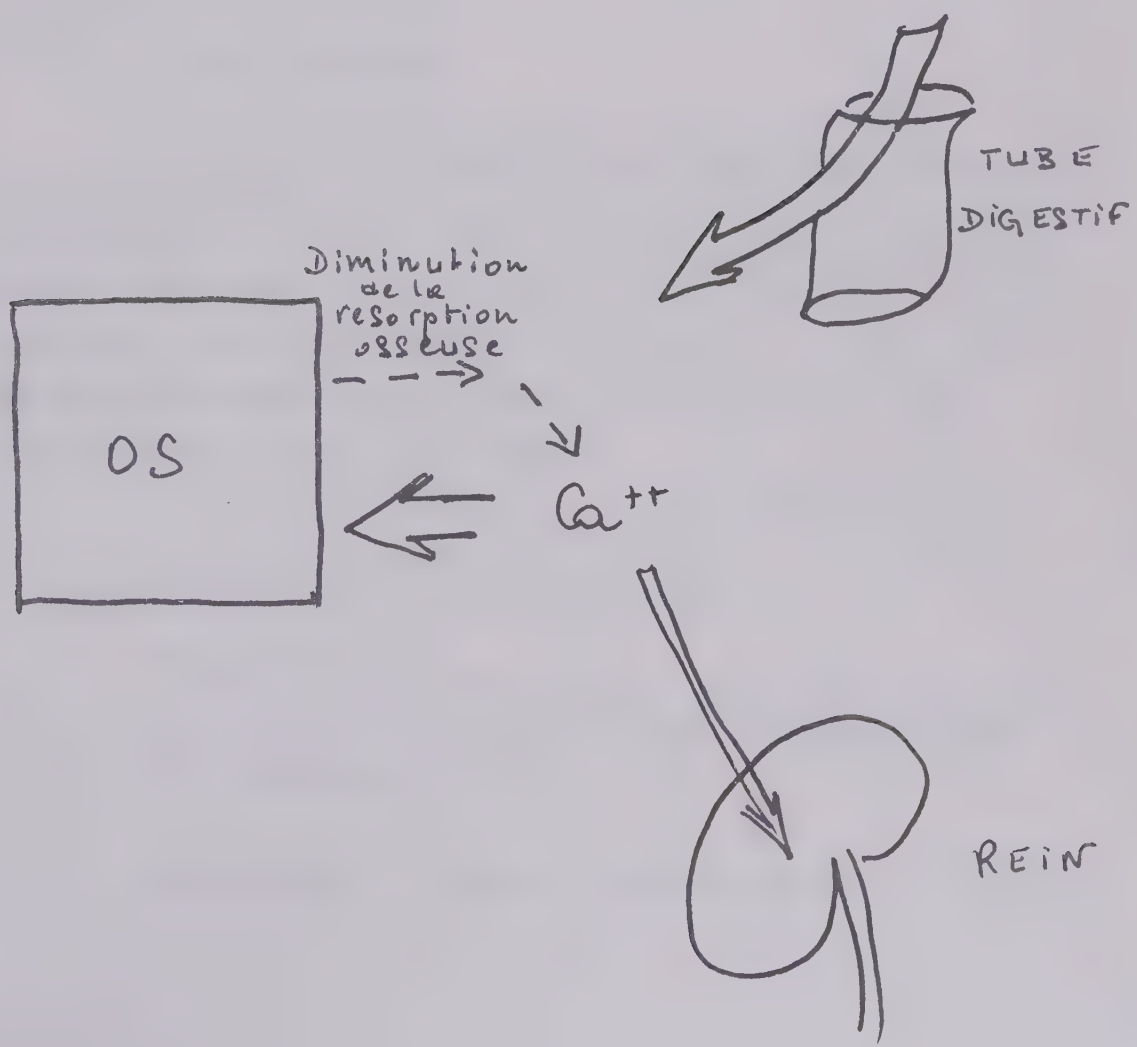
Elle est de découverte beaucoup plus récente vers 1962. Elle est extraite des cellules parafolliculaires de la thyroïde ou cellules C.

Sur le métabolisme du phosphore elle a les mêmes effets que la parathormone c'est-à-dire une diminution de la phosphorémie et une augmentation de la phosphaturie.

Son action sur le métabolisme du calcium. La libération de calcium à partir de l'os diminue après action de la thyrocalcitonine tandis que l'apport de calcium à l'os persiste. La thyrocalcitonine est d'autant plus active sur une hypercalcémie que le " Turn over " osseux est rapide.

Les autres actions prisent isolément tendent à élever la calcémie :

- Elle accroît l'absorption digestive de façon significative.
- Elle diminue l'excrètion du calcium endogène fecal.
- L'excrètion urinaire n'est, par contre, pas modifiée.
- Enfin, elle diminue l'anabolisme osseux.



c) La vitamine D.

La vitamine D naturelle est le cholécalciférol ou vitamine D 3. Elle est synthétisée au niveau de la peau par l'action des ultra-violets. Deux produits de synthèses ont une action identique l'ergo-calciférol, la déhydrotachystérol. La forme active de la vitamine D est son métabolite formé au niveau du foie : 25 hydroxycholécal-ciférol.

Le taux sérique est environ de 1000 unités/l. La bile est indispensable à son absorption. Elle peut être stockée au niveau des surrénales, du foie, du rein, de l'intestin grêle et du squelette.

* Action intestinale.

Son action sur le métabolisme calcique se manifeste surtout au niveau du grêle, du jejunum et de l'iléon. Elle favorise aussi bien l'absorption active, en stimulant les enzymes d'une pompe à calcium, que l'absorption passive ou diffusion. Elle adapte l'absorption aux apports alimentaires du calcium. La vitesse d'action est relativement lente se manifestant 4 à 12 heures après l'injection, maximum à la 60ème heure.

Le mécanisme d'action est assez mal connu :

- Elèvation du taux intestinal, de l'acide citrique qui complexe le calcium et l'empêche d'être précipité par le phosphore.

- Augmentation de la perméabilité des membranes.

- Stimulation de la phosphorylation active du calcium.

* Action sur l'os.

Du point de vue osseux, elle augmente les échanges entre le tissu osseux et le sang, sa présence est indispensable au fonctionnement parathyroïdien.

* Action sur le rein.

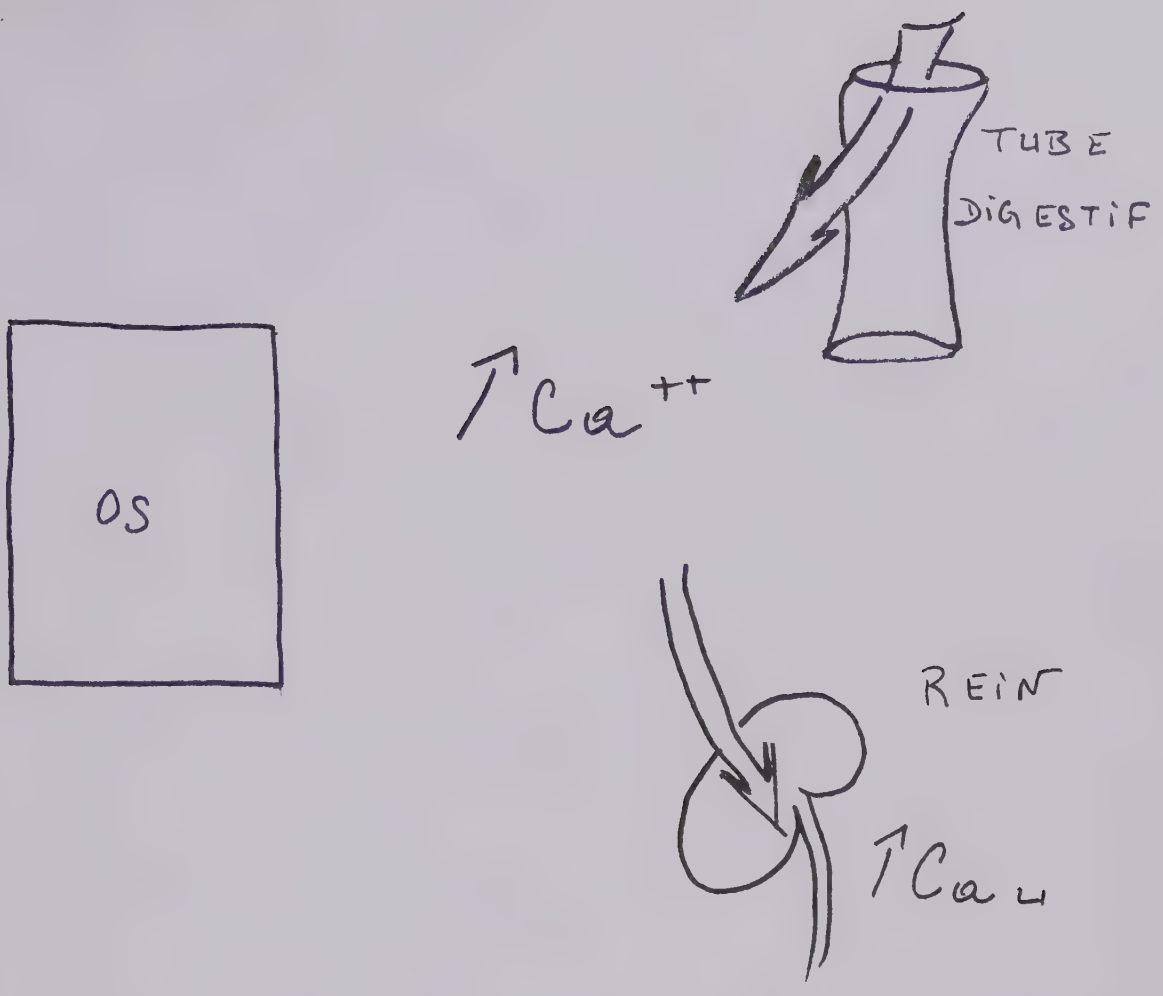
A dose faible et chez l'enfant rachitique elle diminue la calciurie et la phosphaturie, en paraissant augmenter la réabsorption tubulaire de ces ions.

A dose forte, elle entraîne une élèvation de la calciurie et de la phosphaturie qui s'explique par : l'élèvation de la calcémie, l'élèvation de la filtration glomérulaire, peut-être une diminution de la réabsorption tubulaire.

Au total, la vitamine D tant à élever la phosphorémie et la calcémie. En cas de surcharge ou de carence les autres éléments de la régulation phosphocalcique interviennent.

L'hormone parathyroïdienne qui s'oppose à toute tendance hypocalcémiante en libérant le calcium de l'os.

La thyrocalcitonine qui à l'inverse s'oppose à toute tendance hypercalcémiante par son action sur l'os.



EFFETS DE LA VITAMINE D

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Nous nous contenterons dans cette partie de l'exposé de faire un court rappel sur les différentes explorations du métabolisme phosphocalcique, tout en restant très schématique.

MESURES DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE -

a) Dans le milieu sanguin.

* La calcémie totale sur le sérum ou sur le plasma. La technique la plus couramment employée est la complexométrie. Les valeurs normales sont de 95 à 105 mg/l de plasma.

* La phosphorémie. Seul nous intéresse le phosphore inorganique du sérum ou phosphatémie. Il se trouve sous forme d'ions diphosphates dans la proportion de 85 % et d'ions monophosphates dans la proportion de 15 %.

La technique utilisée est le molybdate d'ammonium en milieu acide qui forme un complexe phosphomolybdique dont la coloration bleue est mesurée par spectophotométrie. Les valeurs normales sont de 30 à 40 mg/l.

b) La fonction rénale.

* La calciurie des 24 h. pratiquement la seule utile en clinique. Le recueil se fait sur un bocal décalcifié à l'acide chlorhydrique. Les valeurs normales sont de 80 à 250 mg/ jour.

La cléarance du calcium varie dans la journée passant par un maximum entre 9 h. et 17 h. C'est le rapport entre la calciurie totale et la valeur présumée du calcium sérique dialysable. Dans les conditions normales elle est de 2,5 litres/jour ou de 1,7 ml par minute.

* La phosphaturie dont l'intérêt est moindre que pour le calcium car elle est étroitement liée au régime. Pour un régime de 1 gr./ jour de phosphore, la phosphaturie est environ de 600 mg/ jour.

La cléarance du phosphore est directement mesurable puisque l'excrètion urinaire se fait au dépend des phosphates sériques. Valeur normale 5 à 15 ml/minute.

Le taux de réabsorption du phosphore :

$$TRP = 1 - \frac{\text{clearance phosphore}}{\text{clearance créatinine}}$$

valeur normale entre 87 % et 95 %.

c) Fonctions digestives.

Seule l'élimination fecale du calcium et du phosphore est mesurable. Pour cela, il faut minéraliser les sels et effectuer un régime pendant plusieurs jours. La différence entre calcium ingérée et non absorbée et la fraction excrètée endogène ne peut se faire qu'avec l'aide de traceurs radioactifs.

d) Bilan global de l'organisme.

Il peut être établi à partir du régime et des sels. Il sera d'autant plus précis que l'on pourra étaler la longueur des prélèvements.

e) Le milieu osseux.

Ici il n'est pas nécessaire de distinguer le phosphore du calcium, les deux éléments étant liés par le rapport Ca/P = 2.

* La masse de l'épaisseur coticale sur une radiographie d'os long. On rapporte l'apaisseur des deux cortex internes et externes. Laval et Jeanté trouvent sur le tibia un rapport stable de 0,48 entre 3 et 50 ans.

* La méthode densitométrique consiste à calculer sur une radiographie osseuse la quantité de sels minéraux traversés par les rayons X sur un os superficiel (exemple : le calcanéum).

* L'accrétion osseuse. Elle est dûe à la quantité de calcium fixée sur l'os nouveau. Par unité de temps, par l'intermédiaire de traceur radioactif. On peut, néanmoins, obtenir une évaluation semi-quantitative à l'aide du marquage par la Tétracycline et d'une biopsie osseuse. La Tétracycline absorbée par la bouche se fixe rapidement sur l'os en voie de formation et peut être détectée par fluorescence. On procède à deux marquages successifs séparés de dix jours avec une biopsie osseuse. On peut ainsi mesurer la surface de tissu calcifié séparé par les deux anneaux concentriques de Tétracycline.

* La résorption osseuse. Elle peut être déduite du bilan calcique et de l'accrétion. Là encore les techniques isotopiques sont indispensables. L'hydroxie prolinurie reflète le catabolisme du collagène et peut ainsi fournir un index de la résorption osseuse (normale 25 à 30 mg/jour).

METHODES UTILISANT LES PROCEDES RADIO-ACTIFS -
==========

Deux isotopes sont utilisés, le calcium 47 qui émet des rayons gamma qui peuvent être mesurés dans un simple tube à essai, mais sa demi - vie est très courte de 4,7 jours, ce qui limite les investigations ; le calcium 45 a, au contraire, une demi vie plus longue mais il émet que des rayonnements béta d'où la nécessité d'employer des compteurs spéciaux.

Les quantités injectées sont de l'ordre de 10 à 30 micro curies pour le calcium 47 et de 5 à 10 micro curies pour le calcium 45. Le traceur est injecté rapidement par voie veineuse.

On mesure : la calcémie, la calciurie des 24 h., le calcium, le calcium fecal total et la radio-activité fecale. Il est nécessaire que pendant l'examen le malade reçoive un apport calcique constant.

ETUDE DES FACTEURS HUMORAUX DE LA REGULATION -

a) Dosage de l'hormone parathyroïdienne.

Différentes méthodes ont été proposées : dosage in vivo chez le rat parathyroïdectomisé, méthode radio immunologique, elle est longue et délicate mais ses résultats sont plus fiables.

b) Dosage de la thyrocalcitonine.

La principale méthode est biologique, elle mesure l'effet hypocalcémiant chez le rat. La sensibilité reste faible de l'ordre de 10 mU MRC. Une nouvelle méthode radio-immunologique est à ses débuts et utilise l'hormone de porc.

c) Dosage de la vitamine C.

Les techniques de dosage sont biologiques. Les valeurs normales sont de 1 ou 2 mU/ml.

d) Dosage de l'acide citrique.

L'acide citrique intervient dans plusieurs étapes du métabolisme phospho-calcique notamment dans le catabolisme osseux. La proportion

de calcium chelaté du sérum est directement liée à la citrémie. Le dosage de l'acide citrique constitue donc un complément utile au bilan phosphocalcique. On le mesure par spectophotométrie. Les valeurs normales sont de 20 à 22 mg/l exceptionnellement supérieures à 25 mg/l

e) Dosage des phosphatases.

* La technique de King Amstrong dose la quantité de phénol libérée en 15 minutes au dépend du phényl phosphate disodique.

* La technique de Bodansky dose la quantité de phosphate libérée en 1 heure au dépend du béta glycérophosphate de soude.

Les valeurs normales sont de 2 à 3 unités K.A et de 2 à 5 unités B.

LES EPREUVES DYNAMIQUES -

a) Les épreuves d'hypercalcémie provoquée par injection intra-veineuse de calcium.

On les utilise : soit pour étudier le système régulateur de la calcémie, soit pour faire le diagnostic entre ostéoporose et ostéomalacie. Le freinage des parathyroïdes est apprécié sur la diminution de la phosphaturie et plus accessoirement sur l'augmentation de la phosphorémie.

Nous allons citer quelques techniques employées :

* La technique de Litchwitz consiste en l'injection de 186 mg de calcium et on compare la calciurie de 9 et de 18 h. avant et après injection. Cette technique sert au diagnostic de déminéralisation.

* La technique de H.P. Klotz consiste en l'injection de 450 mg de calcium et on étudie la variation entre la quinzième minute et la quatrième heure. Cette technique étudie les mécanismes de la régulation calcique à court terme.

* La technique de Goldsmith, elle est basée sur les variations de la phosphaturie. L'élévation de la phosphaturie serait en faveur d'un hyperparathyroïdisme primaire.

* La technique de Litchwitz utilise une perfusion de 800 mg de gluconate de calcium.

* La technique de Kyle utilise une perfusion de 600 mg de calcium d'un horaire particulier allant de 21 h. à 24 h. afin de bénéficier d'un effet maximum sur la clearance du phosphore. Le but est d'étudier le freinage de la parathyroïde, normalement on a une baisse de la clearance du phosphore de 50 %. Une anomalie peut signifier : un trouble de la sensibilité rénale à la parathormone, une insuffisance de la production de parathormone, un état de freinage permanent des parathyroïdes, une perte du pouvoir de régulation.

b) Les épreuves d'hypocalcémie par Perfusion d'E.D.T.A.

Cela constitue une méthode de stimulation de la sécrètion de parathormone. La technique comporte une perfusion d' E.D.T.A. sodique à la dose de 50 mg/Kg dans 500 ml de sérum glucosé à 5% pendant 2 heures. L 'E.D.T.A provoque non pas une hypocalcémie vraie mais une augmentation de la portion chélatée du calcium au détriment des autres fractions et en particulier de la fraction ionisée.

Klotz utilise cette méthode pour diagnostiquer les hypoparathyroïdismes frustres où l'on a une réparation plus longue du taux de calcium normal.

c) Test aux glucocorticoïdes.

Il est utilisé dans le diagnostic des hypercalcémies. Le cortisol et ses dérivés se comportent schématiquement comme des antagonistes de la vitamine D. L'épreuve consiste à donner l'équivalent de 50 à 100 mg de cortisol pendant 5 à 10 jours et à suivre l'évolution de la calcémie. Celle-ci baisse rapidement en cas d'hypervitaminose D, plus lentement en cas de sarcoïdose et reste haute en cas d'hyperparathyroïdisme.

PRINCIPALES ETIOLOGIES

Nous venons donc de voir le métabolisme du calcium et les divers examens biologiques qui permettent son étude, il nous est donc facile maintenant de schématiser les diverses causes d'hypercalcémies avec leur principale caractéristique biochimique. En fait les hypercalcémies peuvent relever de deux mécanismes :

* soit une destruction osseuse exagérée, le bilan du calcium est alors négatif et l'hypercalcémie est dûe à une augmentation du calcium endogène.

* soit une absorption intestinale augmentée, le bilan est alors positif et l'hypercalcémie est dûe à une augmentation du calcium exogène.

AUGMENTATION DU CALCIUM ENDOGENE -

C'est le cas de l'hyperparathyroïdisme et de certaines affections malignes.

a) Hyperparathyroïdie.

Elle est à rechercher systématiquement devant une hypercalcémie aiguë car elle bénéficie d'un traitement radical qui est l'ablation chirurgical.

* Signes cliniques :

- Le nodule est rarement perçu à l'examen systématique du cou.

- Dans 60% des cas l'on note une lithiase rénale en plus des signes généraux de l'hypercalcémie.

- Importance des signes osseux.

- Il existe des manifestations digestives qui sont des ulcères gastro-duodénaux ou des pancréatites.

* Signes biologiques :

- Dans 50 % des cas l'on note une hypophosphorémie. Son existence est très évocatrice du diagnostic mais son absence ne permet pas de l'exclure.

- Du point de vue rénal, Si le sujet présente des fonctions rénales conservées, l'étude de l'équilibre acido-basique peut apporter des renseignements. L'hypercalcémie par elle-même entraîne : une augmentation de la réabsorption tubulaire des bicarbonates et donc une acidurie comme ont montré Richet, Amiel en 1963. On observe donc une alcalose métabolique avec une hyperbasémie, une acidurie, une hypochlorémie.

La parathormone inhibe au contraire la réabsorption des bicarbonates, elle entraîne même en présence d'une hypercalcémie une alcalinurie, une acidose métabolique avec une hyperchlorémie.

Weiss a comparé la chlorémie et l'équilibre acido-basique de 16 patients atteints d'hyperparathyroïdisme primaire et de 13 patients atteints d'hypercalcémie d'autres origines. Le groupe d'hypercalcémie d'origine diverse avait une chlorémie basse contrairement aux autres. Bien sûr, ces résultats ne sont interprètables que si les fonctions rénales sont normales.

b) Hypercalcémie des affections malignes.

Elles sont les plus fréquentes représentant plus de la moitié des cas d'hypercalcémies aiguës. Les métastases ostéolytiques créent une hypercalcémie par action osseuse directe. La radio permet, très souvent de faire le diagnostic, par l'existence de Geodes principalement au niveau des corps vertébraux. Les cancers les plus souvent à l'origine de ces métastases sont : le cancer du rein, du sein, du poumon.

Certains cancers sont responsables d'une hypercalcémie par d'autres mécanismes que ceux des métastases. Ils sécrètent une substance qui a les mêmes effets que la parthormone. Le pseudo hyperparathyroïdisme s'accompagne habituellement d'une hypophosphorémie. Par contre, il n'existe pas d'acidose hyperchlorémique. Donc, la substance parathormone Like n'aurait pas l'action tubulaire rénale de la parathormone.

AUGMENTATION DU CALCIUM EXOGENE -

a) Intoxication par la vitamine D.

Elle survient lors d'absorption aiguë ou d'une erreur de prescription surtout chez l'enfant. Une hypertension artérielle est fréquente et l'atteinte rénale est précoce. L'intoxication aiguë peut entraîner un coma, une anurie, une calcinose viscérale diffuse.

D'où la nécessité lors d'un traitement par la vitamine D de toujours vérifier la calciurie, car celle-ci s'élève toujours avant la calcémie. La calciurie doit rester inférieure à 60 mg/jour.

b) Hypersensibilité à la vitamine D.

Elle semble liée à une anomalie congénitale du métabolisme des stéroles.

Certaines maladies connues pour entraîner une hypercalcémie aiguë semblent être responsables d'une hypersensibilité à la vitamine D. Ce sont : B.B.S., la pneumopathie interstitielle à pneumocystis carinü.

c) Absorption excessive de lait.

C'est le syndrôme de Burnett qui donne habituellement une hypercalcémie modérée.

ANALYSE
DES DOSSIERS

Dans un premier temps, nous analyserons les dossiers d'hypercalcémie aiguë dont nous disposons. Puis, dans un deuxième temps, après avoir rappelé les grandes théories du traitement de l'hypercalcémie, nous discuterons les thérapeutiques proposées.

CAS N° 1 - MONSIEUR I.....

Monsieur I..... est âgé de 68 ans et d'origine algérienne, dans les antécèdents on notait l'existence d'une tuberculose pulmonaire traitée en 1955.

Par la suite, le malade a été hospitalisé à deux reprises en 1972 et en 1974 pour l'existence d'opacités para-hilaire droite sans fièvre et l'apparition d'une phlébite de la jambe gauche qui a été traitée par de l'Héparine puis du Sintrom. Les examens qui avaient été pratiqués lors de ces hospitalisations n'avaient apporté aucun diagnostic, en particulier l'aspiration bronchique s'était révèlée négative.

Lors d'un bilan systématique on découvre chez ce malade une hypercalcémie à 156 mg/l. Le patient est alors transféré au Sas de Réanimation le 5 Octobre 1974 à 21 heures. A son arrivée le tableau clinique est le suivant : douleurs abdominales avec vomissements, asthénie, troubles neurologiques.

Le traitement immédiatement mis en place est constitué par 250 mg x 3 soit 750 mg de Furosémide pour 15 heures, avec un apport hydrique de 1500 cc de glucosé isotonique avec 2grs. de NaCl et 1 gr. de Kcl. La diurèse pendant le même temps est de 2 200 ml.

Les éléments de surveillance sont : la clinique, la prise régulière de la tension artérielle, du pouls, de la diurèse, de la pression veineuse centrale, un contrôle scopique permanent et enfin la biologie.

LE 6 OCTOBRE 1974 -

Les examens biologiques montrent :

* Une réserve alcaline basse à 18 mEq/l
* Un sodium à 132 mEq/l
* Un potassium à 4 mEq/l
* Une chlorémie normale à 96 mg/l
* Une calcémie à 160 mg/l
* Un phosphore normal à 32 mg/l

* L'hématocrite est élevé à 78 %

Du point de vue urinaire, on note :

* Une urée sanguine à 0,50 gr/l
* Une créatinémie à 21 mg/l
* Un rapport $Na/_K$ 1
* Une calciurie à 123 mg/l

Ces résultats entraînent deux conséquences :

* Thérapeutiques -

Furosémide à la dose de 1 gr/24 h., compensation hydrique par du glucosé à 5%, 3000 cc /24 h. avec 6 grs de Kcl et 9 grs de NaCl.

* Etiologiques -

Une réserve alcaline basse, une chlorémie normale, une phosphorémie normale peuvent faire penser à un hyperparathyroïdisme. Mais cette conclusion peut prêter à discussion car elle est non vérifiée cliniquement et les fonctions rénales sont pathologiques (créatinémie à 21 mg/l). De ce fait, l'acidose peut être d'origine rénale et plus spécifiquement tubulaire.

Des contrôles biologiques sont pratiqués dans la soirée montrant une chute de la calcémie à 148 mg/l avec une réserve alcaline inchangée.

LE 7 OCTOBRE 1974 -

Les examens biologiques ont montré :

* Une réserve alcaline inchangée
* Un sodium un peu bas à 130 mEq/l
* Une chlorémie normale
* Des protides normaux
* Un hématocrite qui a chuté à 41 %
* Une calcémie à 155 mg/l

* Une phosphorémie à 39 mg/l

Du point de vue urinaire, on note :

* Un rapport $Na/_K$ normal
* Une calciurie à 115 mg/l
* Une phosphaturie à 140 mg/l

* La diurèse est de 2000 cc

La réanimation est alors peu modifiée, elle consiste toujours en injection de Furosémide à la dose de 2grs.24 h., du phosphore Sandoz 3 cps/24 h. L'hydratation est toujours constituée par du glucosé à 5%, 3000 cc/24 h. avec 6 grs. de Kcl et 16 grs de NaCl. On compensera pour une diurèse supérieure à 2000 cc.

Les résultats obtenus dans la soirée montrent :

* Une chute importante de la natrémie à 112 mEq/l
* Des protides inchangés
* Une calcémie à 148 mg/l

LE 8 OCTOBRE 1974 -

Biologiquement, on note :

* Une calcémie toujours élevée à 138 mg/l
* Une réserve alcaline basse
* Une phosphorémie à 50 mg/l

Du point de vue urinaire, on note :

* Une calciurie basse à 100 mg/l
* Une phosphaturie à 80 mg/l
* La diurèse est de 2700 cc

Dès lors, devant la persistance de l'hypercalcémie, on tente un autre traitement constitué par : du Furosémide à la dose de 2 grs/24 h., du phosphore Sandoz à la dose de 2 cps/24 h. et enfin de la thyrocalcitonine à la dose de 100 unités MRC 2 fois/jour. La réhydratation est poursuivie par 4500 cc de glucosé à 5% avec 23 grs. de NaCl et 9 grs. de Kcl.

LE 9 OCTOBRE 1974 -

Les examens biologiques montrent :

* Une calcémie à 105 mg/l
* Une phosphorémie à 50 mg/l
* Une réserve alcaline très basse à 12 mEq/l
* Une natrémie à 125 mEq/l

Le traitement devant une telle biologie est constituée par : du Furosémide à la dose de 2 grs./jour, du phosphore Sandoz à la dose de 2 cps/jour, de la thyrocalcitonine à la dose de 100 unités MRC 2 fois/jour. En plus du glucosé à 5%, étant donné la valeur de la réserve alcaline on apporte au malade 1000 cc de bicabonates.

A 17 heures la calcémie est de 100 mg/l.

LE 10 OCTOBRE 1974 -

Biologiquement, on note :

* Une calcémie à 108 mg/l
* Une réserve alcaline toujours basse
* Une hyponatrémie
* Une hypokaliémie
* Une chlorémie normale

Le traitement reste inchangé, constitué par du Furosémide à la dose de 1,50 g/24 h. et de la thyrocalcitonine à la dose de 100 unités MRC. L'apport hydrique est constitué par 3000 cc de glucosé à 5% avec 11 grs. de Kcl et 23 grs. de NaCl.

LE 11 OCTOBRE 1974 -

Biologiquement, on note :

* Une réserve alcaline à 21 mEq/l
* Une natrémie sub-normale
* Une hypokaliémie
* Une calcémie à 105 mg/l
* Une phosphorémie à 36 mg/l

Les mêmes principes thérapeutiques sont poursuivis, mais à une posologie moindre : du Furosémide à la dose de 750 mg/24 h. et de la thyrocalcitonine à la dose de 100 unités MRC. L'apport hydrique est constitué par 3000 cc de glucosé à 5% et 1000 cc de Trophysan. Mais la diurèse reste élevée à 5000 cc/24 h.

LE 12 OCTOBRE 1974 -

Biologiquement, on note :

* Une calcémie normale à 96 mg/l
* Une nouvelle chute de la réserve alcaline à 15 mEq/l
* Une natrémie sub-normale
* Une hypokaliémie qui se corrigera dans la soirée.

A partir de ce jour, le traitement de l'hypercalcémie est stoppé. Les jours suivants, elle se maintient dans des valeurs normales.

Les examens complémentaires ont prouvé que chez ce malade l'étiologie était un syndrôme paranéoplasique à point de départ bronchique.

Son acidose persistante semble être d'origine rénale et sera traitée en faisant boire au malade 1 litre d'eau de Vichy par jour.

AU TOTAL :

Ce malade présente une hypercalcémie aiguë de découverte systématique avec un tableau assez typique.

Les premiers examens complémentaires de biologie, sous réserve de l'existence de perturbation des fonctions rénales, semblent en faveur d'un hyperparathyroïdisme.

Le traitement d'urgence a été le Furosémide administré à dose faible : les premiers jours de 750 mg, puis ensuite augmenté à 2 grs/24 h. avec administration de phosphore. En fait, les résultats sont peu encourageants : hypercalcémie pratiquement stable, pas d'augmentation de la calciurie, l'élimination de sodium urinaire n'a jamais été supérieure à 75 mEq/l.

Devant cet échec, le malade est mis sous thyrocalcitonine à la dose de 2 fois 100 unités MRC.

Très vite, on va noter une chute importante de la calcémie qui redeviendra normale en 5 jours ; pour ensuite se maintenir stable.

Les troubles iatrogènes ont été : une hyponatrémie, une hypokaliémie et une diurèse très importante de l'ordre de 3 à 5 litres.

CAS N° 2 - MONSIEUR M.....

Monsieur M....., âgé de 68 ans, est admis dans un service le 11 Octobre 1972 pour une hypercalcémie aiguë.

Ce malade n'avait aucun antécèdent particulier, si ce n'est des épisodes de goutte et une hernie inguinale.

Les troubles commencent au mois de Juin 1972 par une altération de l'état général avec amaigrissement important et apparition d'une constipation. Au mois d'Août, Monsieur M..... fait un accident neurologique qui a été régressif : il présente une dysphagie des troubles du comportement à type de somnolence.

Le malade est ainsi hospitalisé le 14 Octobre 1972. L'examen clinique ne révèle rien de particulier, si ce n'est une auscultation pulmonaire un peu diminuée à gauche.

A l'examen neurologique, on note une légère somnolence.

Les examens complémentaires montrent :

* Une urée sanguine normale.
* Un ionogramme sanguin normal

et surtout, demandée systématiquement :

* Une calcémie à 140 mg/l

Avant d'être transféré à l'Hôpital Franco-Musulman, le patient est mis pendant 24 heures sous hydrocortisone sous forme d'hemis-succinate intra-veineux : 40 mg toutes les 4 heures, avec un apport hydrique modéré ; ce qui est resté sans effet sur la calcémie.

LE 11 OCTOBRE 1972 -

Le malade est transféré. A l'examen clinique on retrouve un nodule à la base du cou à droite.

La calcémie est toujours très élevée à 144 mg/l avec une phosphorémie normale.

On note :

* Une calciurie à 520 mg/24 h.
* Une phosphaturie à 370 mg/24 h.
* Une clearance du phosphore à 18 ml/mn

Par ailleurs, les examens biologiques montrent :

* Une réserve alcaline à 31 mEq/l
* Une chlorémie un peu diminuée à 91 mg/l

Du point de vue urinaire, on note un hyperaldostéronisme secondaire.

Le traitement immédiat est constitué par des injections de Furosémide : 80 mg/24 h. avec un apport hydrique constitué par 2500 cc de sérum physiologique et 500 cc de glucosé à 5 % avec 1,5 grs de NaCl et 4 grs de Kcl. La diurèse totale est de 4550 cc.

Sous ce traitement, la calcémie chute en fin d'après-midi à 111 mg/l.

LE 12 OCTOBRE 1972 -

Biologiquement, on note :

* Une calcémie qui remonte à 130 mg/l
* Une phosphorémie normale.
* Une calciurie à 150 mg/l
* Une phosphaturie à 285 mg/l
* Une hydroxyprolinurie normale.
* Les phosphatases alcalines normales.

Le traitement par Furosémide est poursuivi à la dose de : 180 mg/24 h., compensé par 2500 cc de sérum physiologique et 1500 cc de glucosé isotonique. La diurèse totale est de 5500 cc.

En fin de journée, la calcémie chute à 101 mg/l.

LE 13 OCTOBRE 1972 -

Biologiquement, on note :

* Une remontée de la calcémie à 137 mg/l
* Une phosphorémie à 37 mg/l
* Une calciurie à 139 mg/l
  soit environ : 500 mg/24 h.

L'injection de Furosémide est poursuivie à la dose de : 60 mg/24 h. entraînant une diurèse de 4400 cc, compensée par 2000 cc de sérum physiologique et 2500 cc de glucosé à 5%.

Dans la soirée, la calcémie reste de 132 mg/l.

LE 14 OCTOBRE 1972 -

A cause de la persistance de l'hypercalcémie à 134 mg/l, le traitement par le Furosémide est abandonné pour être remplacé par la mithramycine à la dose de 1700 gammas/24 h.

Ce traitement entraîne une baisse appréciable de la calcémie qui, dans la soirée, descend jusqu'à 108 mg/l, avec une remontée le lendemain matin aux environs de 130 mg/l.

Cette thérapeutique sera poursuivie les 15, 16, 17 et 18 Octobre 1972, où la calcémie atteint 106 mg/l.

Du point de vue biologique, parallèlement à la chute de la calcémie, on note : une baisse de la calciurie, de la phosphaturie qui sera maximum le 16 Octobre 1972, alors que la phosphorémie reste stable. Enfin, une baisse de la clearance du phosphore qui atteindra 3,5 ml/mn le 16 Octobre 1972 et une montée plus tardive des phosphatases alcalines.

Parallèlement, l'enquête étiologique se poursuit, trois causes sont retenues :

* Hypercalcémie par métastase osseuse.
* Hypercalcémie paranéoplasique.
* Hypercalcémie par hyperparthyroïdisme.

Il est décidé de procéder à une anesthésie générale dans un double but :

* Faire une bronchoscopie

* Ablation et examen anatomo-pathologique du nodule.

Le malade est opéré le 18 Octobre 1972 alors que le traitement par la mithramycine est stoppé. La thérapeutique est alors consituée, semble-t-il, par du Furosémide à la dose de : 60 à 100 mg/24 h. et du Soludécadron : 1 ampoule toutes les 6 heures.

On assiste alors à une hypocalcémie entre 85 et 92 mg/l, malgré 8 grs. de gluconate de calcium et 1 ampoule de vitamine D par la bouche.

A partir du 25 Octobre, la calcémie se maintiendra à des valeurs sub-normales entre 100 et 109 mg/l ceci jusqu'à son décès qui survient le 30 Octobre 1972.

L'anatomo-pathologie conclue à l'existence de nombreuses métastases et d'une tumeur bronchique engainant la bronche souche gauche. Au niveau osseux pas de métastases.

EN CONCLUSION :

Malade de 68 ans ayant présenté une hypercalcémie d'origine paranéoplasique.

Le traitement d'urgence a été constitué par du Furosémide à des doses faibles pendant 3 jours ; puis par mithramycine à la dose de 1700 gammas/24 h. ; ce qui a fait baisser la calcémie à des valeurs sub-normales. Après 5 jours, cette thérapeutique est stoppée et remplacée par : Soludécadron et Furosémide (la cause est peu précise).

L'inconvénient majeur a été une hypocalcémie. Par contre, un ionogramme toujours parfaitement normal. Les fonctions rénales, même sous mithramycine, sont restées sub-normales. Pas d'anomalie, pendant le même temps, des éléments figurés du sang.

CAS N° 3 - MONSIEUR M.....

Monsieur M....., âgé de 37 ans, était paraplégique depuis une quinzaine d'années et vivait en Allemagne où il avait été hospitalisé pour apparition d'une escarre sacrée, infectée dont la biopsie aurait affirmé la nature néoplasique. De plus, on notait l'apparition de troubles de la conscience à type de somnolence ainsi que l'apparition d'une hypertension avec une systolique à 30.

Ce patient a été transféré à l'Hôpital Franco-Musulman.

A son arrivée, on notait :

* Cliniquement :

- Des troubles de la conscience apparaissant épisodiquement à type de somnolence avec parfois des troubles du rythme respiratoire sans administration de dépresseurs.

- Des toubles de l'hydratation avec des oedèmes malléolaires et des lombes, paradoxalement, une soif importante.

- Un problème infectieux à la fois cutané et peut-être urinaire.

Le premier diagnostic évoqué a été celui d'une surcharge hydro-sodée. Le traitement a consisté en une forte dose de Furosémide avec une compensation insuffisante sous contrôle d'une pression veineuse centrale.

* Biologiquement :

- Une alcalose hypochlorémique avec une hypoxie en rapport soit avec des lésions pulmonaires, soit avec le sub-oedème.

- Une insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine à 25 ml/mn.

- Une hypokaliémie.

- Surtout une hypercalcémie à 120 mg/l avec une phosphorémie normale.

D'emblée, l'étiologie de cette hypercalcémie était difficilement interprétable à cause de l'insuffisance rénale co-existante, néanmoins, une telle biologie était en faveur d'une affection osseuse maligne.

Le traitement a constitué dans un premier temps, étant donné l'existence d'une insuffisance rénale, par du Furosémide à des doses variant entre 1 gr. et 1,5 grs/ 24 h.

On assiste à une diminution progressive de la calcémie jusqu'à des valeurs de 100 à 108 mg/l. Malheureusement, à cause d'une très importante diurèse difficile à compenser, le Furosémide sera stoppé

au bout de 5 jours.

Du point de vue ionique, on ne notait pas de gros troubles (chlorémie redevenue normale après une charge chlorée, kaliémie normale) mais persistance de l'alcalose. Pendant le même temps, on notait une diminution de la phosphorémie, une hypercalciurie, une hyperphosphaturie.

Pendant une huitaine de jours, la calcémie se maintiendra dans des valeurs entre 100 et 110 mg/l pour réaugmenter brusquement à 130 - 150 mg/l, obligeant la reprise du Furosémide à dose variant entre 700 mg et 1,20 grs./jour. De nouveau, on assiste à une chute de la calcémie mais au prix d'une importante diurèse de 12 litres/jour qu'il est très difficile de compenser ; d'où une nouvelle fenêtre thérapeutique avec une surveillance bi-quotidienne de la calcémie. La phosphotémie reste basse, une calciurie à 200 mg/l.

En fait, ce traitement par le Furosémide est essayé pendant environ 1 mois avec trois fenêtres thérapeutiques, lorsque le retard hydrique devient trop important.

Sur le plan ionique, le patient est relativement bien équilibré avec une tendance à l'hyponatrémie qui sera toujours bien contrôlée. Les fuites sodées sont importantes de 70 à 90 mEq/l, disparition progressive de l'alcalose ; chlorémie normale, par contre, hypophosphorémie.

Devant cet échec, le malade sera traité par la mithramycine à la dose de 25 gammas/Kilo de poids soit pour lui une dose totale de 2000 gammas. L'administration se fait dans un litre de glucosé

isotonique et sous contrôle des fonctions rénales et des numérations des plaquettes qui, avant le traitement, sont déjà diminuées chez ce patient par un processus de C.I.V.D.

Après deux injections de mithramycine, la calcémie chute à 97 mg/l ce qui entraîne l'arrêt de ces perfusions et du Furosémide. Le produit n'a pas entraîné de troubles rénaux et les éléments figurés du sang sont restés inchangés.

Une semaine après, la mithramycine est reprise pour une injection de 2000 gammas, à cause d'une hypercalcémie à 120 mg/l avec toujours une hypophosphorémie. Le lendemain, le Furosémide est repris, à cause d'un oedème aigu du poumon dû à une surcharge hydrique mais à petites doses.

On obtient ainsi une nouvelle stabilisation de la calcémie entre 98 et 105 mg/l.

Grâce à une surveillance quotidienne de la calcémie, le traitement au long cours sera constitué par une injection hebdomadaire de 2000 gammas de mithramycine.

Malheureusement, le malade décèdera dans un tableau d'hémorragie cataclismique entraînant un désamorçage de la pompe cardiaque.

AU TOTAL :

Nous voyons qu'il s'agit, cette fois encore, d'une hypercalcémie d'origine néoplasique avec initialement une insuffisance rénale. Le premier traitement a été constitué par le Furosémide à des doses de

1 gramme en moyenne par jour. Malheureusement, après une chute de la calcémie à des valeurs normales et l'arrêt du traitement, on a assité à une remontée du calcium. L'arrêt du Furosémide a été indispensable à cause de la polyurie très importante qu'il a entraîné et qu'il était difficile de compenser malgré une réanimation faite à chaque heure. Les troubles ioniques ont, par contre, été peu importants, grâce à une surveillance pluriquotidienne.

Devant l'échec de cette thérapeutique, qui a tout de même permis de garder le malade 1 mois avec une calcémie plus ou moins contrôlée, on a eu recours à la mithramycine qui à la dose de 25 gammas/ Kilo et par jour a permis de normaliser la calcémie. Il n'y a pas eu de signe de toxicité dû au produit. Néanmoins, chez ce malade qui présentait d'autres problèmes, les variations de la calcémie obligeaient une injection par semaine de mithramycine.

On peut donc considérer pour ce cas particulier que l'hypercalcémie n'a jamais été traitée. Les moyens thérapeutiques permettaient une sédation momentanée, mais jamais nous n'avons obtenu une calcémie normale définitive, étant donné que l'étiologie persistait.

CAS N° 4 - MADAME B.....

Madame B..... est adressée à l'Hôpital Franco-Musulman par Ville-Evrard pour la découverte il y a deux mois d'une hypocalcémie, ce qui avait entraîné un traitement constitué par :

* Calcium Sandoz Forte = 6 cps/jour.
* Calcamine = 6 cps/jour.

A son admission, on découvre, en fait, une hypercalcémie à 146 mg/l avec une hypophosphorémie à 53 mg/l.

Etant donné l'interrogatoire de la malade, cette hypercalcémie est mise sur le compte d'une intoxication iatrogène par la vitamine D et le calcium.

Le traitement est constitué par : une diurèse forcée avec une perfusion de 4 litres d'eau/jour et du Furosémide à fortes doses : 1 ampoule toutes les 3 heures.

En 4 jours, on obtient une normalisation de la calcémie et de la phosphorémie.

Un bilan sera demandé : Urographie intra-veineuse avec tomographie de la loge rénale, électrocardiogramme, électromyogramme qui montrent qu'il n'y a eu aucun incident lors de cette crise d'hypercalcémie.

Chez cette personne, où l'on connaissait d'emblée l'étiologie de son hypercalcémie, le traitement a consisté en l'arrêt de tout apport calcique et de l'élimination du surdosage par le Furosémide.

CAS N° 5 - MONSIEUR K.....
==========

Monsieur K..... est âgé de 54 ans. Son histoire remonte à 5 mois avant la première hospitalisation par l'apparition d'une toux rebelle et essentiellement nocturne. De plus, l'existence d'un amaigrissement, d'un train fébrile entraînent son hospitalisation.

A l'examen d'entrée, on note :

* Fièvre à 39°
* Une intra dermo réaction négative alors qu'elle était positive un mois avant son hospitalisation.
* Examen clinique parfaitement normal.

Biologiquement, on note :

* Une créatinémie limite à 14 mg/l
* Un ionogramme normal.
* Une hypercalcémie à 134 mg/l
* Une phosphorémie normale.
* Calciurie un peu élevée 500 mg/24 h.
* Phosphaturie normale
* Phosphatases alcalines augmentées à 36 - 40 unités K.A.
* Phosphatases acides normales.
* Une anémie
* Une hyperplaquettose
* Une vitesse de sédimentation très accélérée.

Le bilan complet va révéler l'existence d'un cancer du rein droit avec une augmentation du cortisol, mais pas de métastase osseuse.

Le traitement de l'hypercalcémie est difficilement retrouvé dans le dossier et semble avoir été constitué par : 60 mg de Cortancyl/jour, mais la calcémie restera toujours élevée au delà de 120 mg/l.

Lors d'une seconde hospitalisation, la thérapeutique sera :

* Cortancyl 20 mg/jour
* Furosémide 16 ampoules/jour avec 4 litres de sérum physiologique et 10 grs. de Kcl par flacon.

ceci pendant huit jours,

mais la calcémie ne reviendra jamais à des valeurs normales.

AU TOTAL :

Hypercalcémie vraisemblablement paranéoplasique traitée par des corticoïdes et du Furosémide, sans succès.

BASES DU TRAITEMENT

En fait, lorsque le diagnostic d'hypercalcémie est porté, le traitement étiologique est indispensable, car, bien sûr, le plus efficace. On devra toujours avoir présent à l'esprit la notion d'un nodule parathyroïdien car la cure chirurgicale entraîne un traitement radical.

Mais quelques fois, et c'est le plus souvent lors de la découverte d'une hypercalcémie, on n'a pas d'arguments étiologiques sauf comme le cas de l'observation n° 4 et cette élèvation brutale de la calcémie peut entraîner des troubles graves, mettant en jeu la vie du malade. Dans ces cas là, un traitement symptomatique et efficace s'impose.

Pour cela, nous pouvons agir en divers endroits :

* Diminution de l'absorption intestinale du calcium.

* Augmentation de la fixation osseuse du calcium.

* Augmentation de l'élimination urinaire du calcium.

1/ - METHODES DIMINUANT L'ABSORPTION INTESTINALE DE CALCIUM -

En fait, ce procédé est peu efficace et ne peut servir que de

méthode d'appoint, car la quantité de calcium absorbé par l'intestin est faible par rapport à celle qu'il faut extraire du milieu extra-cellulaire.

Pour cela, nous avons plusieurs processus :

* L'Ethylène diamine tétra acétate sodique ou E.D.T.A. est un chélateur du calcium et réduit ainsi la concentration sanguine de calcium ionisé qui est responsable des effets toxiques du syndrôme d'hypercalcémie.

L'E.D.T.A. diminue, en plus, la calcémie totale en augmentant la calciurie par formation de complexes filtrables de calcium qui ne sont pas réabsorbés par les tubules rénaux.

Sa néphrotoxicité cependant réduit son utilité thérapeutique à moins qu'il ne soit administré en perfusion unique (50 mg/ kilo de poids pendant 4 à 6 heures en cas d'urgence). Ce produit a un effet rapide mais transitoire et n'est plus guère employé.

* Les Corticoïdes.

Ils ont pour effet de diminuer l'absorption intestinale antagonisant l'effet de la vitamine D sur la muqueuse intestinale, ou même par inhibition de la conversion de la vitamine D dans sa forme active hydroxylée. En second lieu, ils augmentent la calciurie et diminuent la résorption osseuse.

Leur effet inhibiteur sur la résorption intestinale trouve son indication dans l'intoxication à la vitamine D et dans les maladies caractérisées par une hypersensibilité à la vitamine D comme la sarcoïdose.

Les glucocorticoïdes peuvent également être efficaces dans les cancéroses notamment le cancer mammaire ainsi que dans les myelomes. En fait, ils baissent toute hypercalcémie qui n'est pas dûe à une hyperparathyroïdie primaire. La dose proposée est de 150 mg de cortisone par jour.

Mannheimer, avec 60 à 80 mg de prednisone, améliorerait l'hypercalcémie en quelques jours, dans 80% des cas avec cancer mammaire. Il passerait ensuite, après avoir obtenu une réponse favorable, à une dose d'entretien de 15 mg/jour.

Comparativement aux autres traitements, la corticothérapie a les désavantages d'un effet retardé et la provocation d'une ostéoporose en cas de traitement prolongé.

Le blocage de l'absorption intestinale par administration orale de phytate de sodium n'est qu'un traitement additif qui agit seulement dans les cas où la résorption intestinale accrue est la cause primaire de l'hypercalcémie.

En fait, les corticoïdes agissent relativement lentement et ne peuvent être utilisés comme thérapeutique d'urgence.

2/ - METHODES AUGMENTANT LA FIXATION OSSEUSE DE CALCIUM -

* La perfusion de phosphates.

Préconisée par Goldsmith, elle est extrêmement efficace pouvant provoquer des hypocalcémies.

Les phosphates agissent par un simple phénomène physico-chimique aboutissant à la formation de phosphate de calcium.

On note une séquestration ou une précipitation des complexes au niveau de l'os et du tissu mou. En plus, l'apport phosphatique diminuerait la résorption et stimulerait la formation osseuse.

Les calcifications extra-osseuses (rénales, pulmonaires, gastriques et autres) sont des effets secondaires à redouter en cas d'administration répétée. Parmi les autres accidents en cours de traitement, on peut obtenir une hypotension avec anurie, une insuffisance rénale aiguë mortelle.

Il semble que dans ces cas là, la chute brutale de la calcémie entraîne une vasodilatation généralisée par action sur les fibres élastiques des vaisseaux.

Pour remédier à ces complications, on a proposé d'en limiter les indications. On réserve les perfusions de phosphate aux cas présentant un risque vital où le traitement orale est impossible ou inefficace. En outre, on diminue la dose initiale, on arrête le traitement dès que la décroissance de la calcémie est amorcée et on prend le relai par voie orale.

D'autre part, ce traitement est contre-indiqué dans les insuffisances rénales avec une phosphatémie de base déjà très élevée.

L'hypophosphatémie des hyperparathyroïdies est au contraire un argument pour les utiliser.

La technique préconisée par Goldsmith consiste à perfuser un litre de solution de phosphate disodique à 0,08 mM et de phosphate monopotassique à 0,019 M soit plus de trois grammes de phosphore.

En fait, il s'agit d'un traitement d'urgence avec une indication universelle qui est sans risque, pour autant que la dose administrée ne dépasse pas une millimole par kilo de poids corporel et que la durée de la perfusion se situe entre 4 et 12 heures.

Dans les cas moins urgents, la voie orale à la dose de 1,5 à 3 grs/jour permet un traitement efficace. La chute de la calcémie n'apparaît qu'au bout de 1 ou 3 jours et atteint la normale en 1 à 10 jours. L'arrêt du traitement s'accompagne d'une réascension de la calcémie. La phosphorémie ne s'élève pas beaucoup. La clearance du calcium s'abaisse et celle du phosphore s'élève.

En cas d'adénome parathyroïdien, on a pu observer un phénomène de rebond avec élèvation à nouveau de la calcémie, chute de la clearance calcique et augmentation marquée de celle du phosphore.

Les complications de ce traitement oral peut être une augmentation importante de la phosphatémie et l'apparition de diarrhées. Par des contrôles de la cornée et de la conjonctive à l'aide d'une lampe à fente, de la fonction rénale et de la phosphatémie, les effets secondaires peuvent être reconnus avant que les calcifications extra osseuses soient visibles à la radio.

* La thyrocalcitonine.

La thyrocalcitonine de porc est efficace chez l'homme. Elle agit principalement sur l'os, ses effets digestifs et rénaux pré-

sentent un intérêt moindre. Elle diminue fortement la résorption osseuse, tandis que la fixation permanente de calcium sur l'os persiste. Dès lors, la calcémie baisse à une vitesse variable selon la rapidité des mouvements du calcium endogène.

Elle diminue rapidement la calcémie si la libération et l'apport de calcium à l'os sont rapides. Chez l'adulte Bijvoet et son équipe a montré qu'elle est efficace lorsque l'hydroxyprolinurie est très augmentée, ce qui témoigne d'une résorption osseuse accélérée.

Le traitement est dépourvu d'effet secondaire mais il est d'une action transitoire étant donné que la demie vie de la calcitonine injectée par voie intra-veineuse est de 1 heure. Pour cette raison, la calcémie remonte généralement à sa valeur initiale 24 heures après l'injection. Par l'administration en perfusion ou en intra-musculaire répétée, on obtient un effet plus prolongé.

Elle peut être utilisée comme traitement initial suivi par un traitement oral aux corticoïdes ou au phosphore ou bien comme traitement préventif avant une intervention d'un nodule avec hypercalcémie grave.

La technique consiste à injecter 2 unités MRC/kilo par voie intra-musculaire deux fois par jour. Chaque flacon contient : 160 unités MRC. L'unité MRC (Medical Rescarch Council) est définie comme la dose cent fois supérieure à celle qui provoque chez le rat une baisse de calcium sérique de 10%, 50 minutes après injection intra-veineuse.

* La mithramycine.

C'est un antibiotique cytostatique qui n'agit pas comme on le pensait d'abord par son effet antinéoplasique. En effet, il est efficace même sur les hypercalcémies non néoplasiques et la dose utilisée est inférieure à celle du traitement des affections malignes.

Son action semble bi-polaire d'une part, elle diminue la résorption osseuse comme la thyrocalcitonine d'autre part elle inhibe l'absorption digestive du calcium par action anti vitamine D.

Ses complications peuvent être une hémorragie sur thrombopénie, des atteintes hépato cellulaires et rénales.

Comme traitement d'urgence surtout dans des cas d'hypercalcémies néoplasiques réfractaires à haut traitement médicamenteux, il s'avère être d'une efficacité excellente.

La posologie est de 25 mg/kilo par 24 heures, par voie intra-veineuse renouvelable 3 ou 4 fois. La normalisation de la calcémie est obtenue en 2 à 3 jours. En cas d'absence d'effets secondaires, un traitement d'entretien peut être envisagé (une injection par semaine).

3/ - METHODES AUGMENTANT L'EXCRETION DU CALCIUM -

Nous avons déjà vu la perfusion de 50 mg/kilo en 4 à 6 heures d' E.D.T.A. qui constitue une méthode extrêmement efficace et rapide. Mais sa néphrotoxicité a fait abandonner le produit.

* Le sulfate de sodium.

Celui-ci provoque une réduction rapide des hypercalcémies.

Il agit à la fois par l'expansion du secteur extra cellulaire que crée sa perfusion (3 litres en 9 heures) et par un effet de " tropping " du calcium dans le tubule rénal sous forme de sulfate de calcium non réabsorbable. C'est pourquoi, la perfusion de sulfate de sodium est plus efficace que la perfusion d'une même quantité de chlorure de sodium. Ces deux méthodes ont l'inconvénient de provoquer une surcharge importante du secteur extra cellulaire avec risque d'oedème aigu du poumon. Ces perfusions peuvent également être à l'origine d'une hypernatrémie dangereuse.

* Les diurétiques.

Les thiazidiques seront d'emblée éliminés car ils représentent une cause d'hypercalcémie en favorisant la réabsorption du calcium.

* Le Furosémide.

C'est un natridiurétique puissant qui a, de ce fait, la propriété d'augmenter considérablement l'excrètion urinaire du calcium. C'est Suki qui a rapporté que cette action pouvait être utilisée afin de traiter l'hypercalcémie.

Avant l'administration de Furosémide, on doit procéder à la perfusion de 1 à 2 litres de soluté salé isotonique pour corriger la déshydratation extra cellulaire habituelle chez ces malades ; ceci sous contrôle de la pression veineuse centrale qui nous permet de savoir à quel moment le traitement peut être entrepris.

Le traitement débute par l'injection d'une dose de 100 mg à renouveler toutes les heures (ce qui semble être la dose la plus satisfaisante). L'efficacité du traitement est bien entendu jugée sur la calcémie.

La surveillance biologique doit être rigoureuse. Les premières analyses nous permettent de connaître les pertes en eau, sodium, potassium, magnésium et de les compenser ainsi heure par heure.

Si la compensation est satisfaisante, la pression veineuse centrale doit rester la même pendant toute la durée du traitement. Comme les pertes sont très importantes, la compensation se fera 50% avec du glucosé 5% et moitié par du soluté salé à 9/1000 dans les deux éléments, des électrolytes seront ajoutés suivant le ionogramme.

Les conséquences sont : une chute rapide de la réabsorption du sodium qui augmente à nouveau quand l'action du Furosémide diminue. La réabsorption du calcium suit une droite parallèle. La clearance du calcium est en général supérieure à celle du sodium. Les quantités de calcium éliminées dans les urines à chaque épreuve sont supérieures à la diminution du stock de calcium ultra - filtrable extra cellulaire. Il est donc vraisemblable que la chute de la calcémie s'est accompagnée d'une mobilisation du calcium osseux.

Le Furosémide semble donc agir à fortes doses en diminuant la réabsorption de calcium dans le tube contourné proximal et la branche ascendante de Henlé.

Si des fortes doses sont indispensables, il ne semble pas nécessaire de dépasser 1 gr./24 h. et ceci pour deux raisons. La première est le risque de déséquilibre hydro-électrolytique, toute diurèse doit être compensée.

En effet, une réduction du volume extra cellulaire entraînerait une augmentation de la réabsorption proximale du calcium et irait à l'encontre du but poursuivi. La deuxième raison est l'ototoxicité du produit en générale, les troubles régressent à l'arrêt du traitement, mais parfois la surdité peut être définitive.

C'est à cause de son absence de néphrotoxicité que le Furosémide peut être employé lors des hypercalcémies aiguës, quelque soit le chiffre de la filtration glomérulaire. C'est un avantage considérable comparativment à d'autres méthodes : phosphate ou E.D.T.A.

Néanmoins, le traitement par le Furosémide peut connaître des échecs, parmi lesquels : persistance d'une oligo-anurie après correction de la déshydratation extra cellulaire entraîne le à une autre méthode. Parfois, on obtient bien une polyurie mais les doses de calcium éliminées sont insuffisantes. Le calcium endogène osseux est libéré au même débit que l'élimination urinaire. Il faut alors freiner la lyse osseuse par thyrocalcitonine, la mithramycine ou mieux si c'est le cas, l'ablation d'un adénome parathyroïdien.

* Epuration extra rénale.

Cela peut être un traitement rapide de l'hypercalcémie chez des malades oligo-anuriques.

Elle est pratiquée avec un dialysat sans calcium. La dialyse hypertonique semble également efficace mais elle peut aggraver le risque de déshydratation.

CONCLUSION

Nous venons de passer en revue les différentes possibilités thérapeutiques de l'hypercalcémie. Parmi les quelques cas que nous avons analysés, il s'avère que tous ont subi une cure par le Furosémide.

En fait, lorsque les doses ont été suffisantes, on a assité à une chute importante de la calcémie après chaque injection. Néanmoins, il semble effectivement que le pool calcique se reproduit à partir du tissu osseux, à la même vitesse que l'élimination urinaire est augmentée.

Pour les trois premiers cas, en effet, au traitement par le Furosémide on a dû adjoindre soit de la thyrocalcitonine à la dose de 200 unités MRC/jour, soit de la mithramycine à la dose de 25 gammas/kilo et par jour.

Généralement, sous l'effet de cette association, on a obtenu une normalisation de la calcémie ; sans l'existence de complications secondaires dûes aux produits tels que : thyrocalcitonine et mithramycine.

Ces trois cas étaient des hypercalcémies d'origine paranéoplasique. Sur cette courte expérience nous pouvons donc conclure que dans ce cas le traitement par le Furosémide s'est révélé insuffisant. Certes il a permis un traitement d'urgence et aussi la possibilité d'effectuer les examens complémentaires.

Le diurétique dans ces cas a toujours été employé sous perfusion préalable de soluté salé permettant l'expansion des volumes extra cellulaires, mais à dose satisfaisante, c'est-à-dire voisine de : 1 gr/24 h., sauf dans le cas n° 2 où les doses sont restées très

inférieures aux notions classiques. Les complications ont été dans l'ensemble peu nombreuses, sauf pour le cas n° 3 où la polyurie devenant difficile à compenser entraînait des troubles électrolytiques obligeant l'arrêt du traitement.

Pour le cas n° 4, ce type de traitement a été un succès total étant donné que l'étiologie était une surcharge en calcium d'origine médicamenteuse pour le traitement d'une spasmophilie.

Dans le cas n° 5, le traitement est difficilement interprétable. Le Furosémide semble avoir été administré à dose relativement faible et pendant une courte période.

Par contre, l'association avec des éléments qui diminuent la fixation osseuse semble être excellente. En effet, dans une hypercalcémie aiguë, il paraît tout aussi important de favoriser la fuite calcique que de freiner la libération du calcium à partir de l'os. Ce deuxième point paraît particulièrement important, car la libération du calcium osseux à tendance à augmenter quand le stock de calcium extra cellulaire a tendance à diminuer.

Quels autres traitements aurait-on pu proposer pour les cas précités ?

En fait, pour les trois premiers cas, le traitement par les phosphates n'aurait pas pu être présent à cause d'une phosphorémie normale. Comme dans le cas n° 5.

Les thérapeutiques semblent avoir été bien ajustées, sauf dans le dernier cas où l'on aurait pu prescrire du Furosémide à

fortes doses et une substance limitant la résorption osseuse. La prescription de corticoïde ne semble constituer qu'un traitement d'appoint.

Le traitement de l'hypercalcémie semble pouvoir être conduit de la manière suivante :

Dans les cas où l'hypercalcémie ne présente pas de caractère urgent, il semble que la mithramycine constitue un médicament assez efficace à cause de son mécanisme d'action bi-polaire : d'une part sur l'absorption intestinale, d'autre part sur la résorption osseuse, ce qui lui permet de couvrir un maximum d'étiologies.

Quand le traitement échoue, il semble que l'on puisse utiliser le Furosémide à fortes doses, sous un contôle très précis de l'équilibre hydro-électrolytique. Si le Furosémide seul ne permet pas de retrouver une calcémie normale, c'est que la libération du calcium osseux est très importante et dans ce cas, il faut adjoindre : thyrocalcitonine, mithramycine ou phosphate si la phosphorémie est diminuée.

Le traitement pourra être poursuivi par des phosphates par voie orale.

Enfin, si le malade reste oligo-anurique sous Furosémide ou recours à l'épuration extra rénale, qui pourra être aussi associée aux mêmes médicaments.

Si l'on connaît l'étiologie de l'hypercalcémie, le traitement peut encore être plus ajusté.

Surcharge en vitamine D, deux méthodes sont possibles :

* Eliminer l'excès calcique en favorisant la fuite urinaire par Furosémide.

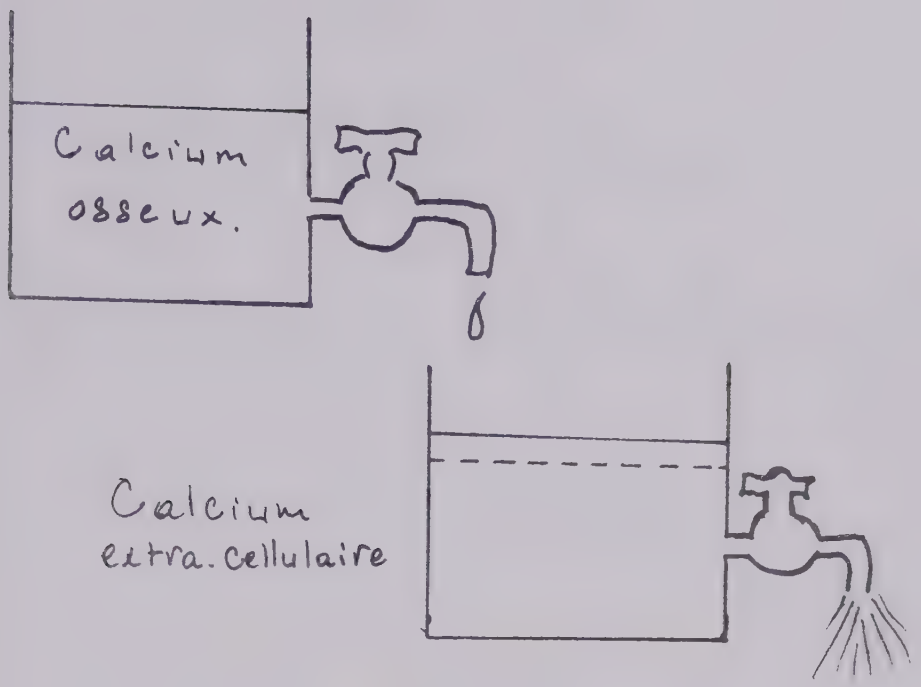
* Augmenter la fixation de calcium extra cellulaire sur l'os.

Il existe en plus une importante résorption osseuse. Dans ce cas, il faut favoriser la fuite urinaire mais aussi fermer le réservoir osseux en utilisant mithramycine, thyrocalcitonine, phosphate ou mieux, traitment chirurgical.

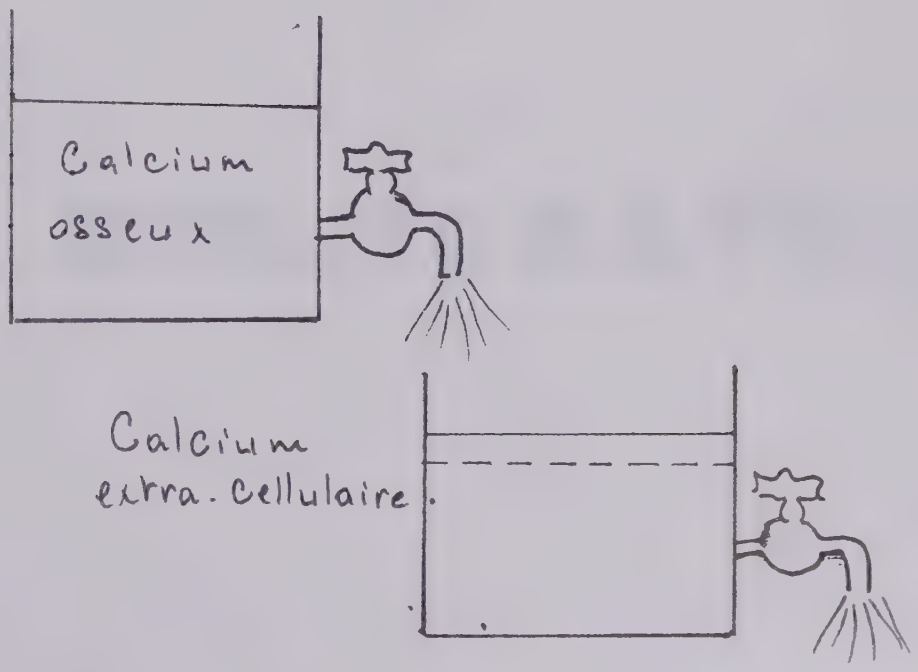
Il ressort de cet exposé que le traitement de l'hypercalcémie aiguë reste un problème de cas particulier, dans tous les cas il demande un entourage médical du malade très constant. En fait, le traitement d'urgence en l'absence de tout autre renseignement peut être constitué par du Furosémide, ceci même en cas d'insuffisance rénale, à doses fortes environ 1 g/24 h. et après une charge sodée.

Les modifications thérapeutiques peuvent se faire après quelques heures de recul. Dans tous les cas la corticothérapie peut être employée comme adjuvent.

PREMIERE SITUATION : Intoxication par la vitamine D



DEUXIEME SITUATION : hyperparathyroïdie



TRAITEMENT DES HYPERCALCEMIES

BIBLOGRAPHIE

1 - BAGUET : Traitement de l'hypercalcémie aiguë par le Furosémide.
Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires
Septembre 1972 - Pages 531 - 535

2 - BOUR : Le syndrôme " hypercalcémie " . Ses causes.
Revue du Praticien. 11 Juin 1970 - Pages 2811 - 2819

3 - BURCKHARDT : Traitement de l'hypercalcémie.
Médecine et Hygiène 1973.

4 - Calcium, Magnésium and Diuretics.
British medical journal - 25 Janvier 1975

5 - DESHAYES : Hypercalcémies aiguës traitées par Furosémide.
Revue de rhumatismes 1973.

6 - DUPLAY et Collaborateurs : Traitement des hypercalcémies aiguës traitées par les diurétiques.
N.M. - 1 - 1973.

DUPLAY et Collaborateurs : Place de l'épuration extra-rénale dans le traitement des hypercalcémies.
N.M. - 1 - 1973.

7 - FIORENTINO : Discussion du traitement des hypercalcémies par le Furosémide.
Nouvelle presse médicale - 27 Janvier 1973 - N° 4.

8 - G.M. : Hypercalcémie et diurétiques thiazidiques.
Actualités médicales - Tome XXII - N° 27 - P. 3775

9 - HENRARD : Traitement des hypercalcémies.
Presse Médicale du 4 décembre 1971 - N° 52

10 - HUMBERT : Traitement des hypercalcémies aiguës par le Furosémide.
La nouvelle Presse Médicale - 9 Septembre 1972 - N° 31

11 - LAGRUE ; Conséquences rénales de l'apport exagéré de sels calciques et alcalins.
Revue du Praticien - 11 Juin 1970 - Page 2845 - 2853

12 - LAURENT : Hypercalcémies parathyroïdiennes.
Revue du Praticien - 11 Juin 1970 - Page 2819 - 2839

13 - LE GALL ; Les hypercalcémies aiguës, (Travail du Service de Réanimation du Professeur RAPIN à CRETEIL).

14 - LIEVRE : Calcium, répartition dans l'organisme et régulation,
Collège de Médecine,

15 - MANIGAND : Hypercalcémies des cancers et des hémopathies
Revue du Praticien - 11 Juin 1970 - Page 2853 - 2867

16 - MASSIN ; Exploration du métabolisme phosphocalcique
Revue du Praticien - 11 Juin 1970 - Page 2789 - 2811

17 - MILHAUD : Métabolisme du calcium et régulation hormonale de la calcémie.
Revue du Praticien - 11 Juin 1970 - Page 2775 - 2789

18 - MIROUZE : Analyse de cas d'hypercalcémies
Revue du Praticien - 21 Juin 1972 - Page 2870

19 - Néphropathie hypercalcémique. J.P. F.
Actualités médicales - Page 3765

20 - Rein et Calcium.
Symposium international du 14 au 17 Décembre 1972.

21 - ROUGEREAU : Métabolisme phosphocalcique : intérêt de la détermination du complet calcique
Immex N° 2 - Février 1974

22 - RUBEGNI : Effets du calcium, du Magnésium et du dipyridamole sur l'agrégation plaquettaire
La nouvelle Presse Médicale - 15 Décembre 1973 - N° 45

23 - PARSONS : Effet paradoxal de la Parathormone
La nouvelle Presse Médicale - 30 Septembre 1972 - N° 34

24 - SAMIR : Vitamin D intoxication in infants
Environmental Child Health - September 1973.

25 - SAMIR : Furosemide therapy for hypercalcemia in infants
The Journal of pedriatrics - December 1972.

26 - Société Médicale de Montpellier : Hypercalcémie.
25 Février 1972

27 - SUIED : Vitamine D -
Questions de biologie - Spécia.

28 - SUKI : Acute treatment of hypercalcemia with furosemide.
The New England Journal of Medicine - 15 Octobre 1970.

29 - WHANG : Treatment of Neoplastic hypercalcemic Crisis
South. Med. J., 1972, 65 (6) , 758 - 760

* SOMMAIRE *

I	-	INTRODUCTION	PAGE 11
II	-	PHYSIOLOGIE DU CALCIUM	PAGE 16
III	-	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	PAGE 35
IV	-	PRINCIPALES ETIOLOGIES	PAGE 44
V	-	ANALYSE DES DOSSIERS	PAGE 49
VI	-	BASES DU TRAITEMENT	PAGE 71
VII	-	CONCLUSION	PAGE 82
VIII	-	BIBLIOGRAPHIE	PAGE 87

*

* *

« En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'Exercice de la Médecine.

« Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

« Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

« Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

« Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! »